

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1980 - N° 63

**TRAITEMENT DE 8 HYPOGONADISMES
HYPOGONADOTROPHIQUES MASCULINS
D'ORIGINE SUPRAHYPOPHYSAIRE
PAR UN ANALOGUE DE LHRH (HOE 766).**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 26 Février 1980

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Yves MOREL

né le 15 Août 1950

à SAINTE-FOY-LÈS-LYON (Rhône)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554203_0017

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDECINE -

U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1980 - N° 63

**TRAITEMENT DE 8 HYPOGONADISMES
HYPOGONADOTROPHIQUES MASCULINS
D'ORIGINE SUPRAHYPOPHYSAIRE
PAR UN ANALOGUE DE LHRH (HOE 766).**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 26 Février 1980

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Yves MOREL

né le 15 Août 1950

à SAINT-FOY-LÈS-LYON (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDICINE -

U. E. R. ALEXIS-CARRIEL

Année 1980 - N° 45

TRAITEMENT DE 8 HYPOGONADISMES
HYPOGONADOTROPHIQUES MASCULINS
D'ORIGINE SUPRAHYPHYSAIRE
PAR UN ANALOQUE DE LHRH (Hoe 766).



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 26 Février 1980
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Yves MOREL

né le 15 Août 1950

à SAINT-EFOY-LES-LYON (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD — LYON I

★

Président de l'Université : Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Professeur E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président : M. E. OUDIN

Troisième Vice-Président : Mlle. A. ECHALON

Secrétaire Général : M. J. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

Médecine	Grange-Blanche	: Directeur : Professeur ZECH
	Alexis Carrel	: Directeur : Professeur MORNEX
	Lyon-Sud	: Directeur : Professeur NORMAND
	Lyon-Nord	: Directeur : Docteur Y. MINAIRE (M.C.A.)
		Directeur honoraire : Professeur BERTOYE A.
Biologie Humaine		: Directeur : Docteur REVILLART J.P. (M.C.A.)
Techniques de Réadaptation		: Directeur : Professeur MORGON A.
Sciences Pharmaceutiques		: Directeur : Professeur BIZOLLON C. A.
Sciences Odontologiques		: Directeur : Professeur PARRET
Institut Régional d'Education		: Président du Conseil de l'U.E.R. : M. le Docteur COMTET JJ
Physique et sportive		Directeur : M. MILLON A. (M.C.A.)
Mathématiques		: Directeur : Professeur Ph. PICARD
Physique		: Directeur : J. DELMAU
Chimie et Biochimie		: Directeur : Mme. VARAGNAT (Maître Assistant)
Sciences de la Nature		: Directeur : Professeur LEMOIGNE
Sciences Physiologiques		: Directeur : Melle. le Professeur WORBE J.F.
Institut Universitaire de Technologie 1		: Directeur : M. VILLE A. (Maître de Conférences)
Institut Universitaire de Technologie 2		: Directeur : M. GALLET J.
		Directeur E.N.S.A.M.
Observatoire		: Directeur : M. MONNET Guy (Astronome adjoint)
Physique Nucléaire		: Directeur : Professeur GUSAKOW
Mécanique		: Directeur : Melle. le Professeur COMTE-BELLOT

★ ★ ★

**RESPONSABLES D'ENSEIGNEMENT
DE LA FACULTE ALEXIS CARREL**

1er Cycle :

Anatomie : Monsieur le Professeur Alain BOUCHET

Histologie-Embryologie-Cytogénétique-Biologie : Monsieur le Professeur Christian GIROD

Chimie-Biochimie-Structurale : Monsieur le Docteur Claude NOFRE, Maître de Conférences Agrégé

Biochimie Médicale : Monsieur le Professeur Jean-André BERTRAND

Mathématiques - Statistiques : Monsieur le Professeur Jean SITE

Physiologie : Monsieur le Docteur Michel PELLET, Maître de Conférences Agrégé

Monsieur le Docteur Michel SCHMITT, Maître de Conférences Agrégé

Physique - Biophysique : Monsieur le Professeur Michel BERGER

Psychologie Médicale : Monsieur le Professeur Jean GUYOTAT

Sciences Sociales et Economie Médicale : Monsieur le Professeur Louis ROCHE

2ème Cycle :

Anatomie Pathologique : Monsieur le Professeur Michel TOMMASI

Monsieur le Docteur Robert LOIRE, Maître de Conférences Agrégé

Bactériologie : Monsieur le Professeur Jean FLEURETTE

Cancérologie : Madame le Docteur CHEIX

Cardiologie : Monsieur le Professeur Jean-Pierre DELAHAYE

Monsieur le Docteur Jacques BEAUNE, Maître de Conférences Agrégé

Chirurgie Cardiaque : Monsieur le Docteur Gérard CHAMPSAUR, Maître de Conférences Agrégé

Chirurgie Digestive : Monsieur le Professeur Paul MAILLET

Chirurgie Infantile : Monsieur le Docteur Maurice DAUDET, Maître de Conférences Agrégé

Chirurgie Osseuse - Orthopédique :

Monsieur le Professeur Georges de MOURGUES

Monsieur le Docteur Jean-Jacques COMTET Maître de Conférences Agrégé

Chirurgie Vasculaire : Monsieur le Professeur Jacques DESCOTES

Dermatologie : Monsieur le Docteur PERROT, Maître de Conférences Agrégé

Endocrinologie et Nutrition : Monsieur le Docteur François BERTHEZENE, Maître de Conférences Agrégé

Gastro-Entérologie : Monsieur le Docteur Louis DESCOS, Maître de Conférences Agrégé

Génétique générale : Monsieur le Professeur Michel HERMIER

Gynécologie : Monsieur le Professeur Yves ROCHET

Monsieur le Docteur Alain BREMOND, Maître de Conférences Agrégé

Hématologie : Monsieur le Professeur Jean-Jacques VIALA

Hémobiologie : Monsieur le Docteur DECHAVANNE, Maître de Conférences Agrégé

Hygiène : Monsieur le Docteur JeanClaude MONIER, Maître de Conférences Agrégé

Maladies Infectieuses : Monsieur Maurice GIROUD, Professeur Agrégé du Val de Grâce



A DOMINIQUE,

*dont la présence et le conseil sont indispensables
à notre vie professionnelle. Elle est le garant de
notre équilibre et d'une vie familiale complémentaire
en face d'une profession très vite dévorante.*

A ...

A MES PARENTS,

A MA GRAND-MERE,

A MES SOEURS,

A TOUTE MA FAMILLE,

A MA BELLE FAMILLE,

A tous mes amis,

A tous mes camarades d'internat,

*A toutes les équipes d'infirmières et d'externes avec
lesquelles nous avons travaillé,*

*Aux deux unités d'INSERM U34. et U162. pour leur aide
précieuse ancienne et future,*

*A nos conférenciers d'internat, tout particulièrement les
Docteurs Tom RIOU et Hugues ROUSSET. Leur contact et leur
enthousiasme ont été très stimulants lors de la préparation
du concours,*

*Au Dr Jean ANDRE, dont la vivacité d'esprit, la rigueur et
le dynamisme nous aideront beaucoup dans notre vie profes-
sionnelle future,*

*Aux Docteurs Monique FOURNIER et Bruno MAZENOD, sans qui
cette thèse n'aurait pu être réalisée,*

A Françoise pour l'énorme travail de secrétariat.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. MORNEX

*Nous le remercions de nous avoir fait découvrir
l'endocrinologie et de nous avoir fidèlement guidé
tout au long de notre internat.*

*Nous apprécions sa rigueur intellectuelle, et
son goût de l'expérimentalisme sans oublier son
profond humanisme.*

Nous sommes fiers de faire partie de ses élèves.

A NOS JUGES,

MONSIEUR LE PROFESSEUR J.A. BERTRAND,

Nous le remercions de nous avoir démontré le lien étroit et indispensable qui existe entre la clinique et la recherche, entre le médecin et le biologiste.

Nous apprécions vivement la puissance de son raisonnement, son goût du travail, son enthousiasme, ses qualités humaines et directes.

Nous espérons être digne de sa confiance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. TOURNIAIRE,

Nous avons beaucoup apprécié lors de notre semestre la clarté de son enseignement, le soin méticuleux qu'il apporte à toute chose et la chaleureuse atmosphère de son service.

Nous tenons à le remercier de nous avoir confié ses malades pour cette thèse, et nous sommes fiers de pouvoir entretenir d'étroites relations avec son service.

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. BERTHEZENE,

Sa clarté, son raisonnement et ses connaissances nous étonnent toujours. Son goût du paradoxe et de la contradiction nous forcent chaque fois à nous remettre en question.

Nous le remercions d'avoir accepté encore une fois de nous juger et d'avance nous nous félicitons de ses critiques constructives.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX.

EXTERNAT.

*Monsieur le Professeur A. GONIN,
Monsieur le Professeur L. MANSUY,
Monsieur le Docteur JEANNERET,
Monsieur le Docteur L. GAILLARD,
Monsieur le Professeur R. MORNEUX.*

INTERNAT.

*Monsieur le Professeur M. BERGER,
Monsieur le Professeur F. POTTON (in memoriam),
Monsieur le Professeur J.A. BERTRAND,
Monsieur le Professeur A. GARDE,
Monsieur le Professeur B. FRANCOIS,
Monsieur le Professeur R. MORNEUX,
Monsieur le Professeur F. BERTHEZENE.
Monsieur le Professeur J. TOURNIAIRE*

- LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES -

- 1 - ACTH : hormone corticotrope
- 2 - FSH : "Follicle stimulating hormone"
- 3 - E₂ : 17 β -Oestradiol
- 4 - GH : hormone de croissance
- 5 - hCG : hormone gonadotrophique chorionique
- 6 - hMG : hormone extraite d'urines de femmes ménopausées
- 7 - HOE 766 : analogue D Ser (TBU)⁶ des gly NH₂¹⁰ LHRH éthylamide
- 8 - LH : "Luteinizing hormone"
- 9 - LHRH : luteinizing hormone releasing hormone
- 10 - PRL : prolactine
- 11 - T. : Testostérone
- 12 - TRH : hormone thyroïdienne.

INTRODUCTION.

De nombreuses études sur l'hypogonadisme hypogonadotrophique furent entreprises depuis sa description initiale par DE MORSIER en 1953. Cette maladie suscita beaucoup d'intérêt car elle représente un modèle physiopathologique humain très utile pour comprendre la physiologie de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadotrope.

Dans une première période, l'étude fut surtout anatomo-clinique. En 1969, la synthèse de LHRH permit de confirmer qu'il existait un déficit en LHRH. Cette utilisation de LHRH dans un but diagnostique constitua une deuxième étape et permit mieux de comprendre la fonction gonadotrope.

A la suite des résultats encourageants de MORTIMER et coll (1974) (141), qu'ils obtiennent en traitant par LHRH 4 cas d'hypogonadisme hypogonadotrophique d'origine supra hypophysaire, une troisième étape commença.

L'utilisation thérapeutique suscita beaucoup d'espoir mais elle fût limitée par la demi-vie très courte de ce peptide. Des analogues de LHRH à action plus puissante et plus prolongée furent alors synthétisés.

Nous rapportons ici le traitement de 8 cas d'hypogonadisme hypogonadotrophique masculin d'origine supra hypophysaire par un analogue de LHRH : D Ser (TBU)⁶ des Gly NH₂¹⁰ LHRH éthylamide. Notre travail s'efforce dans une première partie d'exposer les connaissances récentes sur la physiologie de LHRH, sur les analogues de LHRH et sur les hypogonadismes hypogonadotrophiques d'origine supra hypophysaire. La deuxième partie rapporte le traitement de ces 8 patients, et surtout un essai d'explication du phénomène observé de façon homogène chez ces 8 patients.

- CHAPITRE I -

Physiologie de LHRH.

PHYSIOLOGIE DE LHRH :

"Luteinizing hormone releasing hormone".

La physiologie de LHRH a été bien étudiée dans de nombreuses revues générales récentes, (VALE et Coll) (1977) (204) ; (SCHALLY et Coll) (1978) (175) ; (FINK G.) (1979) (57). Nous ne développerons que certains points en particulier celui de l'action de LHRH sur l'hypophyse, en négligeant le rôle de LHRH sur le pic ovulatoire.

I - STRUCTURE.

Il s'agit d'un décapeptide de poids moléculaire de 1181, (MATSUO et Coll) (1971) (128) (fig.1) , isolé en 1971 par SCHALLY et coll. Cet auteur obtient 11,4 mg de LHRH à partir de 240.000 hypothalamus de porc (174). Parallèlement la structure de LHRH fût retrouvée identique chez le mouton, (BURGUS & GUILLEMIN) (1971) (25). Sa synthèse fut réalisée dès 1971 par plusieurs équipes grâce à la technique en phase solide (GEIGER et Coll) (1971) (69) ; (MATSUO et Coll) (1971) (129) ; (MONAHAN et Coll) (1971) (139). La modification de cette structure a permis d'obtenir différents analogues et antagonistes, et de ce fait de préciser le rôle de certains acides aminés :

- A - Le nombre de 10 acides aminés est indispensable. Il faut toujours un décapeptide ou un nonapeptide éthylamide.
- B - Les acides aminés : histidine en 2 et tryptophane en 3, sont indispensables pour la conservation de l'activité biologique LHRH.
- C - Les acides aminés, surtout la glycine en 6 et la glycinamide en 10, à un degré moindre la leucine en 7, ont un rôle important pour la structure tertiaire et interviennent dans la liaison avec le récepteur.
- D - Le lieu préférentiel de l'action des endopeptidases se situe au niveau des liaisons peptidiques Gly⁶ - Leu⁷ - et Pro⁹ - glycinamide.

FORMULE DEVELOPPEE DE LH-RH

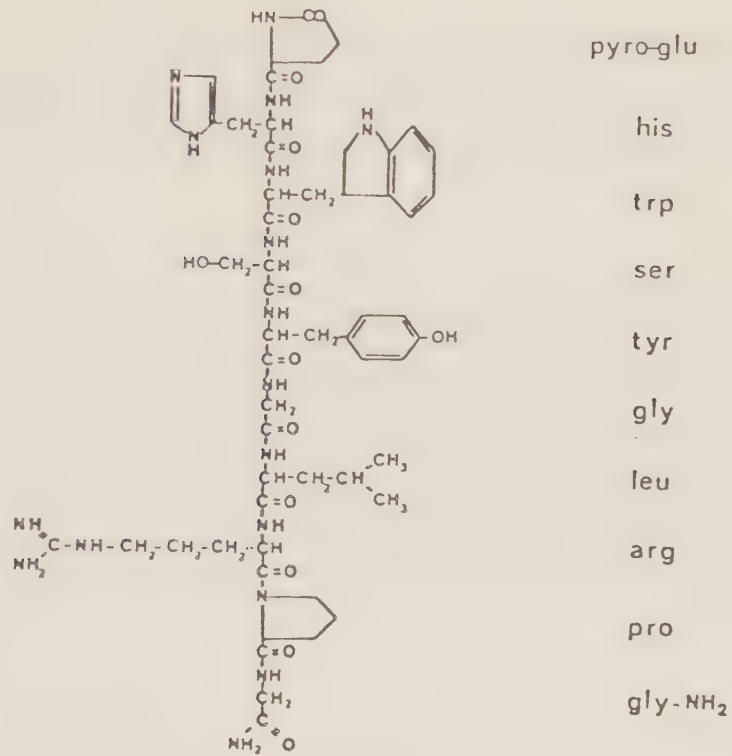


Figure 1 : Formule de la LHRH

II - LIEU DE SYNTHÈSE, SECRETION.

- Grâce surtout aux méthodes d'immunohistochimie, la localisation du LHRH semble être prédominante dans deux régions bien distinctes de l'hypothalamus :

. Dans la région médiobasale de l'hypothalamus (noyau arqué, noyau ventro-médian, éminence médiane), qui est considérée comme le siège de la régulation tonique de la sécrétion des gonadotrophines, (BARRACLOUGH & GORSKI) (1961) (7).

. Dans l'hypothalamus antérieur surtout dans l'aire pré-optique, qui serait responsable du pic ovulatoire de LH ; En effet la destruction surtout de la lame terminalis inhibe le pic de LH induit par les stéroïdes, (SAMSON et Mc CANN) (1979) (170).

- LHRH est synthétisé par les corps cellulaires de ces neurones, migre le long des axones et gagne l'éminence médiane, endroit où s'effectue la synapse neuro-vasculaire ; Sécrété, le LHRH s'achemine vers les cellules gonadotropes hypophysaires par le système porte. Classiquement LHRH est déversée directement par les terminaisons nerveuses dans le système porte. Mais certains auteurs pensent qu'une partie est déversée dans le liquide céphalorachidien (L.C.R.), et est secondairement acheminé par les tanocytes vers l'éminence médiane avant d'être dans le système porte.

III - DOSAGE.

Les dosages biologiques et radioimmunologiques ont permis de confirmer la présence de LHRH dans le sang portal hypothalamo-hypophysaire, mais aussi d'en mettre en évidence dans le sang périphérique. Le dosage radioimmunologique du LHRH plasmatique (FEVRE) (1976) (56) nécessite une extraction soit par le méthanol soit par l'acide éthanolique pour éliminer toutes les substances LHRH-like. Le taux plasmatique est pour ARIMURA 1-17 pg/ml et pour JONOS 1,2 pg/ml. En fait ce dosage est de peu d'intérêt en dehors des expériences où le sang porte peut être récolté selon la méthode de PORTER.

IV - DEVENIR.

Au niveau de l'hypophyse, il se lie à des récepteurs membranaires. Sa dégradation in situ se fait grâce à plusieurs enzymes :

- une endopeptidase coupant préférentiellement la liaison peptidique gly⁶-leu⁷ (KOCH et Coll) (1974) (109).
- une exopeptidase commune à LHRH et TRH libérant la partie COOH terminal située après la proline : pro-glyNH₂ ; (MARKS) (1977) (124).

Ces peptidases sont situées dans la fraction soluble du cytoplasme (JOSEPH-BRAVO et Coll) (1979) (100). Cette dégradation dans l'hypophyse de LHRH n'est pas influencée par les stéroïdes ou la castration. Par contre dans l'hypothalamus, (GRIFFITH et KELLY) (1979) (75), notent des modifications de l'activité enzymatique lors de la castration, lors d'un traitement par les stéroïdes sexuels, lors d'un traitement néo-natal par les androgènes et à la puberté. In vitro, la progestérone, la corticostérone et surtout l'oestradiol diminuent la dégradation de LHRH par les extraits hypothalamiques (SWIFT et CRIGHTON) (1979) (188). In vitro, la bacitracine (500 ng/ml) est employée pour éviter la dégradation de LHRH par les tranches d'hypophyse et des homogénats hypothalamiques, (PEDROZA-GARCIA et Coll) (1977) (149). Il est même possible qu'il existe dans l'hypothalamus un enzyme responsable de l'activation de la transformation d'une prohormone en hormone ; (MILLAR et Coll) (1977) (135).

Ces différentes peptidases existent aussi dans d'autres régions du cerveau, dans le foie, le rein et le sang.

La demi-vie plasmatique varie entre 4 et 7 minutes, mais en employant un dosage radioimmunologique très spécifique, elle serait de 2,4 minutes, (revue générale FAUCONNIER et Coll) (1978) (55).

V - REGULATION DE LA SECRETION DE LHRH.

La sécrétion de LHRH est soumise à l'influence des neuromédiateurs, de l'épiphyse, du système limbique et des stéroïdes. Pour ces derniers, un chapitre entier leur est consacré.

A - LES NEUROMEDIATEURS.

(Mc CANN et Coll) (1975) (131) ; (KRULICH) (1979) (113).

1°) Le système noradrénergique.

La plupart des travaux récents confirment que le système noradrénergique stimule la sécrétion de LHRH tant in vivo qu'in vitro, (Mc CANN et Coll) (1975) (131) ; (KRULICH) (1979) (113). L'injection intra ventriculaire de noradrénaline stimule la sécrétion de LH ; la noradrénaline in vitro libère le LHRH d'extraits hypothalamiques. Enfin la destruction ou l'inhibition de système adrénérgique font disparaître les pics pulsatifs de LH.

2°) Le système dopaminergique.

Par contre les résultats sont très contradictoires. L'injection intraventriculaire de dopamine stimule la sécrétion de LH chez des rattes ovariectomisées et traitées par l'oestradiol et la progestérone. De même, la dopamine stimule la sortie de LHRH d'extraits hypothalamiques in vitro. (ROTSZSTEIN et Coll) (1976) (166). Ces résultats suggèrent une action stimulatrice, mais la majorité des travaux sont en faveur d'un rôle inhibiteur de système dopaminergique. L'équipe de YEN, montre qu'une perfusion de dopamine, l'administration de L-Dopa ou d'agonistes tel que l'apomorphine diminuent le taux de LH chez des femmes normales (LACHELIN) (1977) (116), mais cet effet inhibiteur est d'autant plus important que le taux de LH est élevé (JUDD et Coll) (1979) (101). Le mécanisme d'action des fibres dopaminergiques n'est pas clair, tout comme son lieu d'action hypothalamique ou hypophysaire. L'hypothalamus semble le point d'impact majeur. De plus, beaucoup d'études doivent être regardées avec un sens très critique car la dopamine injectée peut être transformée en noradrénaline ou peut inhiber toute sécrétion dopaminergique en agissant sur les récepteurs présynaptiques encore appelés autorécepteurs.

3°) Le système sérotoninergique.

L'activation de système sérotoninergique soit par stimulation électrique du noyau arqué de l'hippocampe et de l'amygdale latérale inhibe la sécrétion de LH. Mais la destruction des terminaisons nerveuses contenant la 5-hydroxytryptophane avec la 5-7-dihydroxytryptamine diminue le taux plasmatique de LH chez des rats même ; le retour à des valeurs normales coïncide avec la régénérescence de ces fibres (WUTTKE) (1977) (215). Cette dernière expérience ainsi que celle de COEN et Coll (1979) (34) semblent en faveur d'un rôle permissif de la sérotonine sur les taux de base de LHRH.

En somme, la sérotonine modulerait l'action de LHRH et sa sécrétion.

4°) Les autres neuromédiateurs.

L'acide gamma aminobutyrique (GABA) et l'histamine par injection intraventriculaire stimuleraient la sécrétion de LHRH.

B - L'EPIPHYSE.

(REITER) (1978) (159).

Son action passe par l'intermédiaire de la mélatonine, hormone synthétisée à partir du tryptophane et de la sérotonine. L'action de l'Hydroxy-indol O méthyl transférase (HIOMT) est l'étape clé de sa biosynthèse. Il existe un cycle nycthémeral avec un maximum de sécrétion la nuit, expliquée par le fait que l'obscurité stimule la sécrétion de mélatonine. La mélatonine est captée par l'hypothalamus et par les gonades. Son action anti-gonadotrope passerait par LHRH.

Chez les animaux, la pinéalectomie entraîne une puberté précoce ; l'injection de mélatonine a l'effet inverse.

In vitro sur des cultures de cellules hypophysaires, la mélatonine à des doses de 10^{-10} M inhibe de 50 % la réponse de ces cellules à LHRH, mais il faut que ces cultures proviennent d'hypophyse de rats âgés de moins de 15 jours, (MARTIN & SATTLER) (1979) (126). Cette expérience souligne le rôle possible de la mélatonine sur la maturation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.

Chez l'homme, en dehors de la notion de puberté précoce associée à un pinéalome, un rôle de cette hormone n'a pas pu être encore confirmé. En effet l'injection de fortes doses de mélatonine n'entraîne pas de diminution constante des gonadotrophines.

C - LE SYSTEME LIMBIQUE.

Des notions pathogéniques et expérimentales suggèrent un contrôle du système limbique sur la fonction gonadotrope.

- La lésion expérimentale des lobes olfactifs chez le rat diminue le poids des testicules.
- Chez l'homme, le syndrome de KALLMAN-DE-MORSIER associant une anosmie à un hypogonadisme hypogonadotrophique serait secondaire à une agénésie totale ou partielle des lobes olfactifs et à des malformations du rhinencéphale.

D - LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL.

Il joue certainement un rôle comme le témoigne l'influence inhibitrice du stress et des troubles psychologiques sur la fonction gonadotrope humaine.

E - LES OPIACIES ENDOGENES.

La morphine et les opiacés endogènes inhibent la synthèse de LH. Récemment CICERO et Coll (1979) (31), ont démontré que chez le rat adulte les endorphines auraient un effet inhibiteur sur la sécrétion de LH ; La naloxone, un antagoniste des endorphines, augmente le taux plasmatique de LH; cette augmentation est inhibée par la morphine.

Cette action inhibitrice des endorphines semble être due à un impact hypothalamique car :

- . la naloxone n'a aucun effet sur la libération de LH par le LHRH.
- . la naloxone ne lève pas l'inhibition de la libération de LH induite par la dihydrotestostérone.
- . mais elle prévient l'inhibition de LH par la testostérone qui passe par l'hypothalamus chez le rat castré.

Cet effet inhibiteur des opioïdes endogènes est plus important chez la ratte immature que le rat immature, (BLANK et Coll) (1979) (17) ; (IEIRI et Coll) (1979) (90).

VI - ROLE DES STEROIDES SEXUELS SUR LHRH.

Le rôle des stéroïdes sur l'axe hypothalamo-hypophysaire est très difficile à dissocier. Beaucoup d'hypothèses ne sont pas résolues car il faut tenir compte de plusieurs paramètres avant d'interpréter les différentes expériences de la littérature.

- . l'effet de dose des stéroïdes.
- . le temps d'exposition de l'axe hypothalamo-hypophysaire à ces stéroïdes.
- . l'effet propre d'un stéroïde et son éventuelle conversion périphérique.
- . la part hypothalamique et hypophysaire de leur action.
- . et bien sûr le sexe; en effet, comme nous l'avons déjà vu l'hypothalamus masculin et féminin ont en commun un centre tonique situé dans la partie médio-ventral de l'hypothalamus ; par contre, chez les femelles, il existe un centre cyclique, responsable du pic ovulatoire, situé dans la région pré-optique.

Deux types d'études ont été entreprises : dans un premier temps, une étude globale de la réactivité hypothalamo-hypophysaire, dans un second temps, les auteurs se sont efforcés de dissocier ces actions en étudiant :

- . soit l'action hypothalamique : dans ce cas l'expérience idéale est le dosage du LHRH dans le système porte.
- . soit l'action hypophysaire pure : le plus souvent il s'agit d'études in vitro sur des cultures primaires de cellules hypophysaires ou sur d'hémihypophyses antérieures, (LABRIE ; JUTISZ). Certains auteurs ont voulu vérifier ces résultats in vivo en déconnectant l'hypophyse de l'hypothalamus par l'injection de phénobarbital (BLAKE) (1976) (16).

A - ROLE DES OESTROGENES.

In vivo, la rapide augmentation de LH et de FSH après castration et l'inhibition observée par de très fortes doses d'oestradiol (E_2), (LEGAN) (1973) (118) suggèrent que l'effet principal de E_2 est inhibiteur. De même l'existence d'un pic ovulatoire, d'un pic de LH l'après-midi après une injection de benzoate d' E_2 chez des animaux ovariectomisés (BALDWIN) (1975) (5), l'abolition du pic ovulatoire de LH par un antiserum anti-oestradiol (JEWELEWICZ) (1974) (93) suggèrent l'existence d'un feedback positif.

1°) Au niveau hypothalamique.

Les oestrogènes ont un effet inhibiteur à fortes doses sur la sécrétion hypothalamique ; par contre lors du pic ovulatoire ils augmentent la sécrétion de LHRH.

2°) Au niveau hypophysaire.

Les études in vitro (LABRIE et Coll) (1979) (115) montrent que E_2 agit directement sur les cellules gonadotropes quelque soit la dose et le temps d'exposition, en augmentant la réponse de LH et FSH à LHRH. In vitro l'oestrone semble être aussi actif que E_2 d'après (HSUEH et Coll) (1979) (86). Le rôle de l'oestrone in vivo est mal connu. Existerait-il une relation entre ces résultats et certaines circonstances physiologiques où nous retrouvons des taux très élevés d'oestrone, (les femmes ménopausées et les femmes ayant un ovaire polykystique) ?.

3°) Signalons deux cas particuliers.

- Les catécholoestrogènes sont des oestrogènes hydroxylés en 2 qui rentrent en compétition vis à vis de la carboxyl O méthyl transférase (COMT) avec les catécholamines ; de ce fait ils permettent l'accumulation de la noradrénaline. Leur concentration dans l'hypophyse est 10 fois supérieure à celle de E_2 . Ils agissent comme les oestrogènes en sensibilisant les cellules hypophysaires à LHRH in vitro (HSUEH et Coll) (1979) (86).

- Le citrate de clomiphène, un composé ayant des propriétés anti-oestrogéniques (diminution de l'AMP cyclique induite par les oestrogènes dans l'hypothalamus, déplacement de E_2 de ses récepteurs) et des propriétés oestrogéniques (augmentation de la croissance de l'utérus), semble avoir un site d'action hypophysaire. En effet, il augmente comme les oestrogènes la réponse de cellules hypophysaires à LHRH (HSUEH et Coll) (1978) (85).

B - ROLE DE LA PROGESTERONE.

Seule la progestérone a un très faible effet sur la sécrétion des gonadotrophines chez les animaux castrés (NALLAR) (1966) (144) . Mais après une imprégnation oestrogénique, elle est capable d'exercer à la fois un effet stimulant et inhibiteur sur la sortie de LH in vivo (LASLEY et Coll) (1975) (117) ; (GAUTRAY et Coll) (1975) (67).

In vitro sur des cellules hypophysaires en culture, la progestérone inhibe l'effet sensibilisant de E_2 à LHRH (LABRIE et Coll) (1979) (115) ; (HSUEH et Coll) (1979) (86). Par contre, employée seule, pour certains, (DEBELJUK et Coll) (1978) (42), elle inhibe directement la réponse des cellules gonadotropes à LHRH ; pour d'autres elle n'a aucun effet, aussi bien sur LH (HSUEH et Coll) (1979) (86), que sur FSH (MILLER et Coll) (1977) (136). Il en est de même pour certains métabolites : la 20 α OH progestérone et la 5 α OH progestérone.

C - ROLE DES ANDROGENES.

In vivo, tous les auteurs sont d'accord pour dire que l'administration d'androgènes, en particulier la testostérone (T), réduit la sécrétion des gonadotrophines. D'après certains auteurs, cet effet inhibiteur s'applique plus à LH qu'à FSH ; en d'autres termes, la dose-seuil nécessaire pour réduire LH est plus faible que celle nécessaire pour réduire FSH. Pour d'autres, les androgènes dépriment de façon identique les deux gonadotrophines (revue générale FRANCHIMONT et Coll) (1975) (61).

- Le lieu d'action est double :

- . soit hypothalamique (SMITH et DAVIDSON) (1967) (180) ;
comme le suggère la diminution du taux plasmatique de LH sans modification de la réponse de l'hypophyse à LHRH lors d'un traitement par les androgènes. Des doses très fortes sont nécessaires pour obtenir une réduction de la réponse à LHRH.
- . soit hypophysaire.

Ce sont surtout les études in vitro qui ont précisé le mécanisme (LABRIE et Coll) (1979) (115) ; (revue générale EPSTEIN et Coll) (1977) (53) ; (DEBELJUK et Coll) (1978) (42) ; (NAOR et Coll) (1979) (146) ; (LORAS) (1979) (122). Les androgènes inhibent la libération de LH par LHRH, mais stimulent la sécrétion de FSH. BOGDANOVE confirme ce résultat en utilisant un modèle où l'influence hypothalamique est éliminée par un traitement par le phénobarbital. De plus, il souligne que l'effet des androgènes (Dihydrotestostérone (DHT) dans cette expérience) nécessite un temps de latence. Il explique ce phénomène par le fait que l'action de la DHT se ferait seulement sur un pool moins mobilisable. D'autres auteurs (MILLER et Coll) (1977) (136), ne trouvent aucune action des androgènes sur FSH.

Le mécanisme d'action se ferait :

- par l'intermédiaire des oestrogènes grâce à l'aromatisation de la testostérone. En effet, de petites doses de E_2 , équivalentes à celles dérivées de l'aromatisation de la T, produites journalièrement par un homme adulte, sont capables de diminuer la concentration de gonadotrophines (SHERINS et LORIAUX) (1973) (179).
- mais des androgènes non aromatisables comme la DHT et la fluoxymestérone (HALOTESTIN) peuvent aussi diminuer le taux plasmatique des gonadotrophines (SANTEN) (1975) (173) ; (VIGERSKY) (1976) (206a).
- la testostérone freine aussi la sécrétion des gonadotrophines comme le montre l'expérience de MARYNICK et Coll (1978) (127), en employant un inhibiteur de l'aromatase : le teslac.
- enfin les métabolites 3α et 3β -diols inhibent à fortes doses aussi les gonadotrophines in vitro (EPSTEIN) (1977) (53).

D - ROLE DE L'INHIBINE.

(revue générale SETCHELL et Coll) (1977) (178).

Les stéroïdes dépriment la production de FSH, mais avec des doses supérieures à celles qui inhibent LH. De plus, il y a plus de 50 ans, il a été suggéré que le testicule produisait une hormone appelée "andrhormon" par MARTINS et ROCHA (1931) (126), "inhibin" par Mc CULLAG ou X-hormone par KLINEFELTER, qui contrôlerait la production de FSH par l'antéhypophyse, pour expliquer l'élévation de FSH mais non celle de LH après destruction sélective des cellules germinales.

Depuis 1975, plusieurs auteurs, dont FRANCHIMONT, ont apporté la preuve de l'existence d'inhibine dans le liquide séminale, dans les extraits testiculaires, dans l'éjaculat et dans le liquide du rete testis. En tenant compte de la barrière séparant le sang du liquide séminale, les cellules de Sertoli représentent la source la plus probable d'inhibine.

L'inhibine bloque la libération de FSH par LHRH aussi bien in vivo (FRANCHIMONT et Coll) (1975) (61), qu'in vitro. De plus in vitro sur des cultures de cellules hypophysaires, elle inhibe la synthèse de novo de FSH objectivée par l'incorporation de ^3H leucine (CHOWDHURY et Coll) (1978) (30).

VII - ROLE DE LH ET DE FSH : *Existence d'un feed back court.*

Certains auteurs pensent qu'il existe un feed back court de LH sur LH et de FSH sur FSH (voir la bibliographie : (MOLITCH et Coll) (1979) (138)).

Le lieu de ce feed back le plus probable est l'hypothalamus car chez le rat la perfusion de LH bloque la libération de LH provoquée par la stimulation de l'aire pré-optique, mais elle ne bloque pas la libération de LH produite par LHRH (TURGEON & BARRACLOUGH) (1976) (197). Chez le lapin, le siège est soit hypothalamique si l'on admet que LHRH et FSHRH sont distincts, soit hypophysaire car LH diminue la sécrétion de LH et non celle de FSH (MOLITCH et Coll) (1979) (138).

Chez la femme, l'existence d'un tel feedback est suggéré par la suppression de LH chez des femmes ovariectomisées qui reçoivent de l'hCG, (MIYAKE et Coll) (1976) (137).

VIII - ROLE DE LHRH SUR L'HYPOPHYSE.

A - LHRH commande la sécrétion de LH et de FSH de façon spécifique.

- . Chez l'homme, des doses de quelques microgrammes sont nécessaires.
- . Chez l'animal, des doses du nanogramme suffisent.
- . Aussi bien in vivo chez le sujet animal qu'in vitro, l'administration de LHRH n'entraîne qu'une augmentation de LH et de FSH ; il n'influence aucune autre hormone hypophysaire.

B - Lors d'un test au LHRH chez l'homme adulte. (FRANCHIMONT et VALCKE) (1975) (176)

- . L'injection intraveineuse de LHRH exogène produit une libération de LH pour des doses de l'ordre de 3 à 10 µg. L'accroissement du taux sérique de LH est directement proportionnel à la quantité de LHRH injectée.
- . L'action du LHRH exogène sur le taux de FSH se manifeste pour des doses plus importantes se situant entre 25 et 50 µg. Il n'existe pas de corrélation entre l'augmentation du taux de FSH et la quantité de LHRH injectée.
- . La cinétique de réponse à l'injection intraveineuse de LHRH est différente pour la FSH et la LH.
 - pour LH, le maximum de réponse est obtenu 15 à 30 minutes après l'injection.
 - pour FSH, le maximum de réponse s'observe entre la 20^e et la 120^e minute.

. L'amplitude de réponse est toujours plus grande pour LH.

C - "Priming effect" de LHRH ou sensibilisation par LHRH des cellules gonadotropes à LHRH.

Pour qu'il existe une réponse normale au LHRH, il faut une exposition préalable des gonadotropes au LHRH.

In vitro, l'exposition préalable de très faibles doses de LHRH permet d'obtenir une réponse plus importante à LHRH. Cette sensibilisation passe par l'intermédiaire d'une synthèse protéique, car elle est abolie par les inhibiteurs de la synthèse protéique. (PICKERING et FINK) (1979) (153).

In vivo chez la femme, (HOFF et Coll) (1979) (84), démontre cet effet. En prenant des femmes au milieu de la phase lutéale, période où le LHRH est le plus bas, il perfuse des doses minimales de LHRH (0,1 ; 0,05 ; 0,01 ; 0,005 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{mn}$, pendant quatre heures), puis il pratique à la fin de la perfusion une injection de 10 μg de LHRH. Il note une réponse explosive de LH témoignant de la sensibilisation de l'hypophyse à de petites doses de LHRH. Cet effet est plus important en présence d'oestrogènes.

D - LHRH est-elle la seule neurohormone capable de libérer LH et FSH ?

Existe-t-il une FSHRH différente ; Pouvons nous appeler LHRH "gonadotropin releasing hormone" (GnRH) ou LH/FSHRH comme le fait SCHALLY ?

Chez l'homme, l'administration de LHRH native augmente la sécrétion de LH et FSH, mais le LHRH synthétisé est moins efficace sur la sécrétion de FSH (KASTIN et coll 1972) (104). Une injection I.V. de LHRH chez des témoins entraîne surtout une élévation importante de LH. De même une perfusion de 4 heures chez l'homme adulte entraîne une sécrétion biphasique de LH avec de faibles changements de FSH. (BREMNER et coll 1974) (22).

Cette discordance est aussi retrouvée dans différentes espèces : rat, mouton, singe. Plusieurs auteurs montrent que LHRH ne contrôle pas totalement la sécrétion de FSH. Chez le singe mâle adulte, TOVOILA et coll (1978) (193) retrouvent cette discordance. KAWARAMI et HIGUCHI (1979) (106) en immunisant des rattes avec un anticorps anti-LHRH font disparaître le pic pré-ovulatoire de LH, diminuent LH chez des rattes ovariectomisées, mais n'entraînent aucune variation de FSH.

L'équipe de BOWERS met en évidence sur des extraits hypothalamiques de porc un pic de poids moléculaire plus important que celui de LHRH, qui fait sortir plus FSH que LH, (FUCHS et Coll) (1979) (62).

En somme, LHRH semble agir à la fois sur LH et FSH. Mais plusieurs travaux soulignent le faible pouvoir FSHRH de ce produit et émettent l'existence d'un facteur "FSHRF" différent de LHRH.

E - ROLE DE LHRH SUR LE RYTHME PULSATIF DE LH ET DE FSH.

Chez le sujet pubère, la sécrétion de LH et de FSH est d'allure pulsative, mais elle est peu modifiée par l'alternance de l'état de veille et de sommeil. Ce caractère pulsatif est étudié par des prélèvements toutes les 20 minutes et maintenant par des prélèvements en continu à l'aide d'une pompe. Il se caractérise par une montée abrupte et une diminution plus lente qui correspond à la demi-vie de ces hormones, et par une fréquence variable selon l'âge et l'état des gonades. (WEITZMAN) (1975) (210). Par exemple chez les patients présentant une dysgénésie gonadique, la fréquence des pics est autour de 90 minutes (YEN et Coll) (1972) (216).

Ce caractère pulsatif apparaît à la puberté. Lors des premiers stades pubertaires, la sécrétion pulsative n'est que nocturne, puis devient progressivement diurne et nocturne. L'origine de ces variations pulsatives semble d'origine hypothalamique et dépendante de LHRH (BOYAR) (1974) (21) comme le prouvent le dosage de LHRH dans le sang portal (CARMEL) (1977) (26) ou les déconnexions hypothalamo-hypophysaires effectuées chez le singe (KREY) (1975) (112).

Enfin ce caractère pulsatif est d'une grande importance par la mise en place d'une thérapeutique par LHRH. En effet l'administration de LHRH à des singes avec des lésions hypothalamiques induit une sécrétion de LH et de FSH, tandis qu'une perfusion constante de la même quantité de LHRH (6 µg/heure) est inefficace. (BELCHEZT et Coll) (1978) (10).

IX - MECANISME D'ACTION DE LHRH.

A - LHRH se lie à un récepteur membranaire comme la plupart des hormones polypeptidiques. L'étude de la liaison de LHRH à son récepteur est délicate, car les cellules gonadotropes ne représentent que 5 % du total des cellules hypophysaires. Certains ont essayé d'isoler ce récepteur.

B - LE SECOND MESSENGER.

L'AMP cyclique est-il le second messenger obligatoire ? Les avis sont partagés.

Pour LABRIE et Coll, (revue générale) (1979) (115) et d'autres, LHRH agit sur la sécrétion de LH et FSH par l'intermédiaire de l'AMP cyclique. Plusieurs arguments tirés d'études in vitro sur des cellules d'antéhypophyse de rat ou d'hémihypophyse sont en faveur de cette hypothèse.

- . Les dérivées de l'AMP cyclique et la théophylline, inhibiteur des phosphodiésterases, augmentent la libération des six hormones hypophysaires.
- . LHRH et ses analogues stimulent l'accumulation d'AMP cyclique
- . Cette augmentation de l'AMP cyclique s'accompagne d'une élévation parallèle de LH et de FSH.
- . Les antagonistes de LHRH inhibent l'accumulation de l'AMP cyclique et la libération des gonadotrophines.

Mais tous les critères de SUTHERLAND ne sont pas présents.

- . La stimulation de l'activité adénylate cyclase repose sur un petit nombre de documents expérimentaux. Seul DERRY et JONES (1975) (43) montrent une augmentation de l'activité adénylate cyclase dans des homogénats d'hypophyse de chien de mer. MAKINS montre une formation accrue d'AMP cyclique à partir de membrane.
- . D'autres auteurs contestent ce rôle de l'AMP cyclique, car en employant des substances non spécifiques qui stimulent l'AMP cyclique tels que les prostaglandines, les dérivées de l'AMP cyclique, la toxine du choléra, ou de la théophylline qui diminue la dégradation de l'AMP cyclique, ils n'observent pas de libération de LH et de FSH. (NAOR et Coll) (1979) (146) ; (SUNBERG et Coll) (1976) (187) ; (TANG) (1978) (189) ne trouve aucun effet du dibutyryl AMP cyclique sur des hypophyses de rats mâles.

- . Le GMP cyclique serait plutôt le second messenger. La chronologie plaide pour cette hypothèse : apparition en 2-10 minutes d'une augmentation de GMP cyclique, puis après 10 minutes augmentation de LH, tandis que l'augmentation d'AMP cyclique n'apparaît que vers la 30° - 60° minute. (NAORI et Coll) (1979) (146)

A ces critiques, LABRIE répond que les prostaglandines ne stimulent pas la sécrétion de LH et de FSH. De plus comme les cellules gonadotropes ne représentent que 5 % des cellules hypophysaires, il souligne le peu de sensibilité de telles méthodes.

En fait le rôle de l'AMP cyclique comme second messenger de LHRH est probable, mais pas univoque. D'autres facteurs semblent intervenir comme le calcium, (PICKERING et Coll) (1978) (152), et le GMP cyclique.

C - RÔLE DU LHRH SUR LA SYNTHÈSE DE LH ET DE FSH.

In vivo chez l'homme, lors d'une perfusion I.V. de LHRH, il est classique de noter un deuxième pic de LH vers la 2° - 3° heure. (BREMNER et Coll) (1974) (22) et d'autres interprètent ce pic comme une synthèse de novo.

Le rôle de LHRH sur la biosynthèse de LH et FSH n'est pas clair. S'agit-il d'un effet secondaire à la libération de LH et FSH ou d'un effet direct ?

Si cet effet direct existe, LHRH agit-il sur la synthèse de la partie protéique ou sur la partie glucidique ?

In vitro, deux types d'études sont réalisés :

- . soit l'incorporation de ^3H leucine ou de ^3H proline dans les molécules de LH et de FSH où ces 2 acides aminés sont présents en grand nombre (cette approche permet l'étude de la synthèse de la partie peptidique).
- . soit l'incorporation de Glucosamine marquée au tritium ou au carbone 14. (cette approche permet l'étude de la glycosylation de LH et FSH).

Dans les premiers travaux, les extraits hypothalamiques paraissaient n'avoir aucun effet sur la synthèse (SAML I) (1967) (168) . Actuellement LHRH augmente l'incorporation de glucosamine marquée dans LH, (KHAR et Coll) (1978) (107) (AZHARS et Coll) (1978) (4) ; (LIU et JACKSON) (1979) (121), par contre il a peu d'effet sur l'incorporation d'acides aminés dans LH.

Ces résultats suggèrent que LHRH agit surtout sur la glycosylation de LH et peu sur la synthèse protéique. La dose de LHRH nécessaire pour obtenir une stimulation de moitié de la synthèse maximale est inférieure à celle nécessaire pour obtenir une libération de LH égale à la moitié de la libération maximale.

(LIU et JACKSON) (1979) (121). Ces résultats suggèrent que :

- . LHRH a une action propre sur la synthèse de LH.
- . LHRH serait capable de réguler la libération de LH en fonction de la synthèse.

- CHAPITRE II -

Les Analogues de LHRH.

LES ANALOGUES DE LHRH.

L'existence actuellement de plus de 700 analogues ou antagonistes de LHRH est le reflet de l'intérêt que suscite ces différents corps.

Un analogue ou un antagoniste d'une hormone s'obtient soit par une modification minime ou importante de sa structure primaire et par conséquent de ses structures secondaires et tertiaires, soit par une modification de sa conformation spatiale. Par exemple un antagoniste peut avoir une structure primaire très différente de l'hormone. Seule compte sa configuration spatiale qui doit imiter celle de l'hormone dont il est l'antagoniste. Dans ces conditions, l'antagoniste pourra rentrer en compétition avec l'hormone et de ce fait la déplacer de son récepteur. Un analogue peut entraîner une désensitivation, par contre un antagoniste n'entraîne jamais de désensitivation (BAXTER 1979) (8).

Pour LHRH, l'obtention d'analogues ou d'antagonistes permet :

- 1 - d'étudier la relation structure-activité c'est-à-dire de déterminer le rôle de chaque acide aminé, leur importance vis à vis des différentes fonctions de LHRH (durée de vie, liaison aux récepteurs, activités biologiques, configuration spatiale) (voir le 1er chapitre).
- 2 - d'obtenir des analogues possédant une durée de vie plus longue et une activité biologique plus importante. En effet ces analogues seront de maniement plus simple en clinique car ils nécessiteront une administration plus espacée. En effet quelquesoit la voie d'administration de LHRH, son action est très courte (au maximum 6 heures pour 250 µg par voie sous cutanée). Par contre un analogue de LHRH a un effet biologique plus puissant et plus prolongé ; d'où son intérêt en thérapeutique.
- 3 - d'inhiber l'action de LHRH. La synthèse d'antagonistes semble surtout intéressante pour des visées anticonceptionnelles.

I - LES ANALOGUES.

Un antagoniste de LHRH est un corps qui reproduit les effets de LHRH après modification de sa structure primaire. La synthèse de tels corps est réalisée par la technique en phase solide.

A - Dans un premier temps, des peptides analogues plus courts que LHRH furent synthétisés. Que ce soit des tétrapeptides (Pyroglu-Tyr-Arg-TrpNH₂) ou des tripeptides (Pyroglu-Glu-Ala, Pyroglu-Val-SerNH₂, Pyroglu-Ser-ValNH₂), ils sont tous moins actifs (CHANG et coll 1971) (29).

B - MODIFICATION EN 10.

FUJINO et coll (1972) (63) furent les premiers à synthétiser un analogue plus puissant que LHRH en remplaçant la moitié de la glycinamide C terminale par certains groupements alkylamine tels que CH₃CH₂NH-(éthylamine). Cet analogue obtenu avait une activité plus de 4 à 10 fois plus élevée que celle de LHRH, in vivo sur l'induction de l'ovulation chez la ratte après une injection lors du diestrus et in vitro sur la libération de LH et FSH d'une hémihypophyse (FUJINO et coll 1972) (63) (1974) (64) (VALE et coll 1972) (202).

COY confirma ces résultats sur des rats immatures. Il obtient un analogue 3 fois plus puissant que LHRH sur la sortie de LH et FSH (COY et coll 1974) (37).

En 1975, un dérivé polyfluoroalkylamine en 10 s'avéra 10 fois plus efficace chez le rat immature (COY et coll 1975) (38).

C - MODIFICATION EN 6.

Le remplacement en 6 de la glycine par la D-alanine augmente l'activité LHRH de 6 fois. MONAHAN émet l'hypothèse d'une meilleure stabilisation de la structure tertiaire, ce qui permet une bonne liaison aux récepteurs. Comme le tableau I l'indique, l'activité des différents analogues modifiés en 6 augmente avec la taille de la chaîne latérale.

TABLEAU I.

Effet des analogues de LHRH modifiés en 6 sur la libération de LH chez des rats immatures. (d'après COY 1978) (39).

PEPTIDE	% LH Libéré.
LH-RH	100
(D-Ala ⁶)-LH-RH	500
(D-Leu ⁶)-LH-RH	700
(D-Phe ⁶)-LH-RH	1000
(D-Trp ⁶)-LH-RH	1300
(D-(CH ₃) ₅ -Phe ⁶)-LH-RH	1000
(D-FsPhe ⁶)-LH-RH	1000
(D-phenylglycine ⁶)-LH-RH	200
(Diphenylglycine ⁶)-LH-RH	61

L'hypothèse de MOHAHAN et coll (1973) (140) basée sur une meilleure liaison de l'analogue aux récepteurs, due à la stabilisation de sa structure tertiaire et à une augmentation de son pouvoir lipophile, lorsque la chaîne latérale de l'acide aminé en 6 augmente, ne se confirme pas dans tous les cas. En effet le (D F-Phe⁶) LHRH est légèrement moins actif que le (D-Phe⁶)LHRH ; une asymétrie en 6 de la chaîne latérale est nécessaire. Dans le cas contraire, l'activité LHRH est faible comme par exemple celle du (D-Phenylglycine⁶) LHRH.

De plus, la substitution en 6 de la glycine par d'autres acides aminés protège l'analogue d'une dégradation rapide au niveau hypothalamo-hypophysaire. Comme nous l'avons vu, il existe une endopeptidase qui coupe préférentiellement la liaison peptidique Gly⁶-Leu⁷ (KOCH et coll 1974) (109). Par contre, les analogues substitués en 6 sont moins vite dégradés (SWIFT et CRIGHTON 1978) (188). Le (D-Trp⁶) LHRH, le plus puissant est aussi le plus résistant à la dégradation (KOCH et coll 1977) (110).

D - MODIFICATION EN 7

Le remplacement de la leucine en 7 par N αMe Leu (LING et coll 1975) (120) ou par d'autres résidus comme le tBut-Cys (KONIG et coll 1975) (110) donne aussi des analogues de LHRH plus actifs. De plus, la N αMéthylation de la leucine en 7 augmente la puissance de quelques analogues de LHRH (VALE et coll 1977) (204).

E - MODIFICATION COMBINÉE EN 6 ET 10.

La combinaison de ces deux modifications permet d'obtenir des corps 20 à 100 fois plus actifs que LHRH soit sur des rats immatures, soit pour l'induction de l'ovulation. Toutes les combinaisons possibles ont été synthétisées. Pour la plupart des auteurs, les deux analogues suivants :

- le (D-Leu⁶ des Gly NH₂¹⁰) éthylamine LHRH (FUJINO et coll 1974) (65)
(VILCHEZ-MARTINEZ et coll 1974) (207)
- le (D-Ala⁶ des Gly NH₂¹⁰) éthylamine LHRH (COY et coll 1974) (37)
(FUJINO et coll 1974) (65)

sont les plus puissants comme le montre le tableau II. Ces modifications ne donnent pas forcément les analogues les plus puissants. Par exemple les analogues (D-Phe⁶) et (D-Trp⁶)LHRH deviennent moins actifs sur le rat immature s'ils sont transformés en LHRH éthylamide.

TABLEAU II.

Effet des analogues de LHRH modifiés en 6 et en 10 sur la libération de LH chez des rats immatures (d'après COY 1978) (39).

PEPTIDE	% de libération de LH
LH-RH	100
(D-Ala ⁶ , des-Gly-NH ₂ ¹⁰)-éthylamide	1500
(D-Leu ⁶ , des-Gly-NH ₂ ¹⁰)-éthylamide	1700
(D-Phe ⁶ , des-Gly-NH ₂ ¹⁰)-éthylamide	800
(D-Trp ⁶ , des-Gly-NH ₂ ¹⁰)-éthylamide	700
(D-Ala ⁶ , des-Gly-NH ₂ ¹⁰)-propylamide	1700
(D-Ala ⁶ , des-Gly-NH ₂ ¹⁰)-trifluoroéthylamide	2000

F - PAR QUEL MECANISME UN ANALOGUE A-T-IL UNE ACTIVITE PLUS PUISSANTE ET PLUS PROLONGEE ?

Plusieurs points d'impact sont possible.

1 - LA DEGRADATION.

Comme nous venons de le voir, la substitution en 6 ou en 7 les protègent contre une endopeptidase qui coupe la liaison Gly⁶-Leu⁷. De plus la modification en 9 empêche une autre peptidase d'agir sur le fragment Pro⁹-Gly¹⁰ NH₂.

2 - La demi-vie plasmatique, la captation hypothalamo-hypophysaire.

Malgré une diminution de la dégradation, la demi-vie plasmatique des analogues ne diffère pas de celle de LHRH. En effet, après l'injection d'analogues marqués à l'iode 125, la disparition de la radioactivité durant les 5 premières minutes est identique (REEVES et coll 1977) (157). Par contre, la captation hypophysaire de ces analogues marqués chez des rattes ovariectomisées est plus importante et la radioactivité persiste plus longtemps que celle de LHRH. REEVES souligne que cette radioactivité hypophysaire est bien spécifique, car elle est déplacée par de fortes doses d'hormones froides contrairement à la radioactivité hépatique.

3 - L'AFFINITE POUR LES RECEPTEURS DE LHRH.

PEDROZA-GARCIA et coll (1977) (149) étudient l'affinité d'un analogue de LHRH vis à vis de membranes hypophysaires hautement purifiées. Pour éviter la dégradation de LHRH par les membranes ou les homogénats, ils utilisent de la bacitracine. Normalement le nombre de récepteurs se liant à LHRH sont approximativement de 2,36 pMole/mg de protéine avec une haute affinité ($7,1 \times 10^{-9} \text{ M}^{-1}$). L'agoniste (Trp⁶) LHRH et l'antagoniste (D-Phe²-D-Trp³-D-Phe⁶)LHRH déplacent plus LHRH marqué que LHRH, donc ils auraient une meilleure affinité pour le récepteur. Mais l'effet est net sur les homogénats, par contre plus modéré sur les membranes plasmatiques. PEDROZA-GARCIA et coll (1979) (150) reconfirment leurs résultats et soulignent une diminution du contenu hypophysaire en LHRH provoqué seulement par l'analogue et non par l'antagoniste. Pour le (D-Ser-(TBU)⁶- des Gly¹⁰ NH₂) LHRH éthylamide l'affinité est meilleure que celle de LHRH (SWIFT et CRIGHTON 1978) (188).

HEBER (1978) (83) sur des membranes purifiées d'hypophyse de rat retrouve en partie ces résultats. Plusieurs analogues ont la même affinité pour les récepteurs de LHRH que LHRH. Par contre un seul antagoniste possède une forte affinité pour le récepteur de LHRH. Les autres n'ont qu'une affinité faible de l'ordre de 10^5 M^{-2} , identique à celle obtenue avec des membranes de foie, de rein et de poumon.

En somme, les agonistes de LHRH semblent avoir une affinité égale à celle de LHRH pour son récepteur ; mais une dégradation plus faible, ce qui peut expliquer leurs propriétés. D'où l'emploi de ces analogues marqués à l'iode 125 plutôt que LHRH lors des dosages des récepteurs hypophysaires à LHRH, semble une solution d'avenir. Dans ces conditions, l'étude des variations physiologiques ou pathologiques des récepteurs hypophysaires de LHRH pourra être plus facilement investigée (CLAYTON R.N. et coll 1979) (33).

II - LES ANTAGONISTES DE LHRH.

Un antagoniste d'une hormone est un composé qui est capable de déplacer l'hormone lorsqu'elle est liée à ses propres récepteurs. Il est normalement dépourvu d'activité biologique ; mais souvent les antagonistes conservent une faible activité agoniste (β bloquant, Saralasin pour les récepteurs de l'angiotensine II...).

La recherche d'un antagoniste de LHRH se développa très vite, car ces corps étaient potentiellement un bon moyen pour empêcher l'ovulation. Il fallait trouver un corps ayant une plus grande affinité pour le récepteur que LHRH et une durée plus longue, mais dépourvu d'action biologique.

A - Les différents antagonistes.

Le premier inhibiteur synthétisé en 1972 était le (Des His²)LHRH. Il inhibait faiblement l'action de LHRH sur des cellules hypophysaires en culture (VALE et coll 1972) (203).

Pour obtenir un composé à pouvoir antagoniste, deux substitutions sont possibles :

- la substitution en 3 du tryptophane donne un antagoniste moyennement efficace : (Leu³) LHRH (VILCHEZ-MARTINEZ et coll 1975) (208)

- La substitution en 2 par la phénylalanine est plus efficace que celle par l'histidine. (D-Phe²) LHRH est 3 fois plus actif in vitro que le (D-His²) LHRH. In vivo il a aussi une action plus puissante et plus prolongée (COY et SCHALLY 1978) (39). Actuellement, les inhibiteurs les plus puissants ont une substitution en 2.

Le (Des His² des Gly NH₂¹⁰) LHRH éthylamide (COY et coll 1973) (36) et le (Des His² D-Ala⁶) LHRH (MONANAN et coll 1973) (140) sont des inhibiteurs plus puissants que le (Des His²) LHRH chez le rat. A la vue de ces résultats, nous pouvons penser que ces deux modifications, en augmentant l'affinité pour le récepteur et en diminuant la dégradation de ces composés, augmenteraient leur pouvoir antagoniste. En fait, l'adjonction de ces modifications en 6 et en 10 n'augmente pas autant leur activité que celle des agonistes. De plus, elle leur confère une activité agoniste gênante. Seule la substitution en 6 par les acides aminés suivants (D-Ala, D-Leu, D-Trp ou D-Phe) augmente l'effet inhibiteur sans augmenter l'activité agoniste.

B - Activité biologique.

1°) Chez l'animal.

Le (D-Phe² D-Ala⁶) LHRH et le (D-Phe² D-Leu⁶) LHRH bloquent le pic des gonadotrophines et l'ovulation lorsqu'ils sont donnés à des rats à midi le jour du proestrus. Les doses utilisées sont de 12 mg/kg et même plus (TABLEAU III). Une seule dose de 6 mg/kg suffit pour obtenir le même effet avec le (D-Phe² D-Phe⁶) LHRH et le (D-Phe² D-Trp⁶) LHRH.

TABLEAU III.

Inhibition de l'ovulation par les antagonistes de LHRH (d'après COY et SCHALLY 1978) (39).

	DOSE (mg)	% du blocage de l'ovulation
(D-Phe ² , Phe ³ , D-Phe ⁶)-LH-RH	1,5	86
	1,0	33
(D-Phe ² , D-Trp ³ , D-Phe ⁶)-LH-RH	1,0	83
(D-Phe ² , Pro ³ , D-Phe ⁶)-LH-RH	1,0	50
(D-Phe ² , D-Phe ³ , D-Phe ⁶)-LH-RH	1,0	0
(D-Phe ² , D-Leu ³ , D-Phe ⁶)-LH-RH	1,5	90
	1,0	10
(D-Phe ² , D-Pro ³ , D-Phe ⁶)-LH-RH	1,0	0
(Phe ² , D-Trp ³ , D-Phe ⁶)-LH-RH	1,5	0
(D-p-nitro-Phe ² , Phe ³ , D-Phe ⁶)-LH-RH	1,5	80
(D-p-NH ₂ -Phe ² , D-Trp ³ , D-Phe ⁶)-LH-RH	1,0	80
(D-F ₅ Phe ² , D-Trp ³ , D-Phe ⁶)-LH-RH	1,5	33
(diphenylglycine ² , Phe ³ , D-Phe ⁶)-LH-RH	1,0	20

2°) Chez l'homme.

Actuellement aucun inhibiteur synthétisé n'est assez puissant et fiable, pour qu'il puisse être utilisé avec une grande sécurité en clinique. Peu d'essais ont été tentés. Récemment GONZALES-BARCENA (1977) (74) montre que le (D-Phe² D-Trp³ D-Phe⁶)LHRH inhibe la libération de LH et de FSH induite par LHRH.

III - ACTION AIGUE DES ANALOGUES CHEZ L'HOMME.

Nous étudierons dans un premier temps l'analogue employé dans ce travail, puis nous le comparerons avec les autres analogues utilisés chez l'homme.

A - Le D-SER (TBU)⁶ DES GLY NH₂¹⁰ LHRH ETHYLAMIDE.

Il s'agit d'un nonapeptide synthétisé par Hoeschst AG (KOENIG et coll 1975) (110), appelé encore HOE 766, ou BURSELINE. Tout au long de ce travail, nous utiliserons la nomenclature HOE 766.

Ce corps est obtenu par :

- la substitution en 6 de la glycine par la D-Sérine (TBU).
- l'éthylamine en 10 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$) qui remplace l'acide aminé C terminal, la glycinamide.

B - EFFET D'UNE INJECTION AIGUE DE HOE 766 CHEZ L'HOMME.

Chez des hommes âgés de 25 à 28 ans, des doses I.V. de 1 µg, 5 µg, 10 µg et de 20 µg ont été testées (WIEGELMANN et coll 1976) (211), (VIERHAPPER et coll 1977) (206).

Pour LH, un seul pic est observé entre la 30° et la 60° minute lorsque des doses inférieures à 10 µg sont utilisées. Il existe une relation dose avec 5 µg et 10 µg. Avec 5 µg de l'analogue, le pic de LH a la même ampleur que celui obtenu avec 100 µg de LHRH. Avec 100 µg, WIEGELMANN et coll (1976) (211) trouvent deux pics, l'un vers les 30°-60° minutes, l'autre vers les 240-360 minutes. KUHL et coll (1976) (114) ne retrouvent pas ce deuxième pic chez l'homme ainsi que VIERHAPPER. Par contre VIERHAPPER et DERICKS et coll (1977) (47) retrouvent ce deuxième pic durant la première semaine de la phase folliculaire chez la femme. Il correspondrait au pool de gonadotrophines nouvellement synthétisées.

Pour FSH, il faut des doses supérieures à 5 µg pour obtenir une libération de FSH. Le pic de FSH se situe vers la 120° minute.

La durée d'action d'une injection I.V. de cet analogue dépend donc de la dose. Quelquesoit la dose, l'élévation immédiate de LH et FSH similaire à celle observée lors d'un test au LHRH est retrouvée. Les gonadotrophines restent élevées pendant 12 heures avec des doses de 5 µg et de 10 µg, et au delà de 24 heures avec des doses de 20 µg et de 40 µg (HEATH et coll 1979) (82).

Quant à la testostérone, WIEGELMANN et coll (1976) (211) remarquent qu'elle n'était pas abaissée à 18 heures comme habituellement lors d'un cycle mais qu'elle avait la même concentration que celle observée le lendemain à 8 heures soit 24 heures après l'injection. L'oestradiol s'élève après la dixième heure.

En somme, des doses de 5 à 10 µg ont la même action que la dose de 100 µg de LHRH, mais elles ont de surcroît une action plus prolongée. Pour une même dose, le HOE 766 serait 40 fois plus efficace chez l'homme que LHRH (KUHL et coll 1976) (114).

Equivalence de dose suivant la voie d'administration.

Pour obtenir le même effet par la voie intra nasale que par la voie I.V., il est classique de prendre des doses 100 fois plus fortes de LHRH que celles utilisées par voie I.V. (FINK et coll 1974) (57). Pour le LHRH, POTASHNIK et coll (1977) (156) obtiennent avec 3 mg par voie intra nasale le même résultat qu'avec 100 µg par voie intra musculaire. Pour l'analogue HOE 766, 800 µg en intra nasal équivaut à 5 µg en I.V. Par voie intra veineuse, le pic se situe entre la 2° et la 6° heure, l'effet dure 10 heures. Une élévation de LH, FSH et Testostérone plasmatique est obtenue (WIEGELMANN et coll 1977) (212).

C - COMPARAISON AVEC LES AUTRES ANALOGUES.

Parmi les analogues utilisés chez l'homme, certains ont été étudiés au début puis abandonnés :

- par exemple le Phe⁵ LHRH n'est pas plus efficace que LHRH
- le 9 éthylamide LHRH est plus efficace que LHRH d'après NAKANO et coll (1974) (143) qui l'ont testé chez huit témoins. Par contre KASTIN et coll (1974) (104) ne trouvent pas d'action différente entre LHRH et cet analogue.

Le plus employé est le D-Leu⁶ LHRH éthylamide.

- par voie intra veineuse pour une dose de 50 µg, le pic de LH est le double de celui obtenu avec LHRH (en 2ème IRP hMG, LH monte sous l'analogue à 60 mUI/ml et sous LHRH à 30 mUI/ml) (GUITELMAN et coll 1976) (76).
- par voie intra musculaire, des doses de 2,5 µg, de 5 µg, de 10 µg et de 20 µg ont été employées. Il existe une dose réponse. La réponse maximale est obtenue avec 20 µg ; le pic se situe vers la sixième heure. Pour 20 µg, le pic maximal moyen de LH est autour de 60 mUI/ml en 2ème IRP hMG (TURNER et coll 1976) (198).
- par voie sous cutanée, la dose efficace se situe autour de 25 µg (le pic de LH est autour de 41,3 mUI/ml en 2ème IRP hMG) (SAITO et coll 1977) (167).

- par voie vaginale et rectale, des doses de 2mg sont nécessaires. (SAITO et coll 1977) (167).
- par voie orale, des doses de 10 mg ne permettent d'obtenir qu'une augmentation de LH (GONZALEZ-BARCENA et coll 1975) (72).
- par voie intra nasale, la dose de 800 µg entraîne une élévation de LH dès la 15^e minute, un premier pic à 1 heure et un second pic vers les 4 heures. L'effet s'arrête au bout de 12 heures. LH passe de 10 à 80 mUI/ml (2^e IRP hMG). Avec une dose de 3,5 mg, le même profil est obtenu, mais LH s'élève à 100 mUI/ml. Par contre l'effet sur FSH est très faible. Avec 800 µg, FSH passe de 4,75 mUI/ml à 7,5 mUI/ml (GONZALEZ-BARCENA et coll 1976) (73). Une dose supérieure à 3,5 mg n'élève pas FSH ; cette observation doit être rapprochée de celle de GONZALEZ-BARCENA et coll (1973) (71), qui notent une réponse plus faible de FSH avec 500 µg de LHRH qu'avec 250 µg.

Pour d'autres analogues (D-Phe⁶LHRH, D-Phe⁶LHRH éthylamide, D-Trp⁶LHRH), la dose employée en intra-veineuse est de 100 µg, l'analogue le plus puissant est le D-Trp⁶LHRH. Ce dernier est 3 fois plus efficace que LHRH. Par voie intra nasale, la dose employée est de l'ordre de 500 µg ; tous sont efficaces sauf le D-Trp⁶LHRH éthylamide. Leur action concerne surtout LH et très peu FSH (WASS et coll 1979) (209).

Le D-Ala⁶ Des Gly NH₂¹⁰ LHRH éthylamide chez 5 femmes au milieu du cycle est 5-9 fois plus efficace sur LH que LHRH et 4 à 5 fois plus efficace sur FSH lorsqu'il est employé par voie intra-veineuse à la dose de 100 ng. Sa durée d'action est longue (12 heures).

En somme, lorsque nous comparons l'ensemble des résultats, l'analogue le plus efficace semble être HOE 766 bien qu'il n'ait jamais été comparé à d'autres dans un même protocole. Les doses efficaces et usuelles pour ces analogues sont de l'ordre de 20 µg lorsqu'ils sont employés en intra veineux, en sous cutané ou en intra musculaire.

Par contre, lorsqu'ils sont administrés par une voie nécessitant le franchissement d'une muqueuse, les doses sont plus élevées de l'ordre du milligramme pour la voie intra rectale ou intra vaginale et de 10 mg pour la voie orale. Quant à la voie intra nasale, les auteurs emploient des doses variant entre 500 et 800 μ g ; ils n'obtiennent pas d'effet plus important avec des doses supérieures.

- CHAPITRE III -

*Les hypogonadismes hypogonadotrophiques
masculins purs d'origine supra hypophysaire.*

LES HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPHIQUES MASCULINS PURS

D'ORIGINE SUPRA HYPOPHYSAIRE.

Il s'agit d'une insuffisance testiculaire isolée par atteinte de la commande centrale supra-hypophysaire.

Biologiquement ils se définissent par :

- un taux de base normal ou diminué des gonadostimulines hypophysaires avec une insuffisance testiculaire.
- une réponse testiculaire à la stimulation le plus souvent répétée d'hCG, ce qui affirme l'intégrité périphérique.
- une absence de réponse au citrate de clomiphène.
- une réponse hypophysaire au LHRH, soit à la suite d'une seule injection, soit après plusieurs injections ou perfusions.

Ces deux derniers critères confirment l'origine lésionnelle suprahypophysaire.

- l'absence d'atteinte des autres fonctions hypothalamo-hypophysaires : corticotrope, thyroïdienne, somatotrope, prolactinique.

I- CETTE DEFINITION PERMET D'ELIMINER les autres insuffisances gonadotropes observées lors d'atteintes organiques hypothalamo-hypophysaires

- les affections tumorales
- les affections non tumorales associées à un tableau panhypopituitarisme plus ou moins complet.
 - . secondaires à une cause nutritionnelle (hémochromatose en particulier).
 - . par nécrose ischémique de l'hypophyse : Maladie de SHEEHAN.
 - . le syndrome de la selle turcique dite vide.
 - . l'hypopituitarisme antérieur post-traumatique.

Mais avant d'affirmer le diagnostic d'un hypogonadisme d'origine supra hypophysaire idiopathique, il faut éliminer une affection tumorale ou inflammatoire supra hypophysaire, en particulier du troisième ventricule.

II - NOSOLOGIE.

(TOURNIAIRE et coll 1975) (196) (TURPIN 1978) (200).

Dans le cadre des hypogonadismes hypogonadotrophiques masculins purs, supra-hypophysaire, il est classique de mentionner :

1°) La dysplasie olfacto-génitale de KALLMAN-DE MORSIER, (voir tableau IV), associant un déficit en LH et FSH, une anosmie ou une hyposmie.

2°) Des formes rares :

- déficit isolé en FSH : une seule observation a été publiée chez l'homme à ce jour. L'axe LH-cellules de Leydig est normal ; par contre, il existe un déficit en FSH avec azoospermie sécrétoire.
- déficit isolé en LH : syndrome des "eunuques fertiles" de Mc CULLAGH. L'axe FSH-tubes séminifères est normal avec spermatogénèse active. Par contre il existe un déficit isolé avec un eunuchoidisme. Pour BOYAR et coll (1976) (21), ce trouble serait une forme mineure de l'hypogonadisme hypogonadotrophique. L'origine de la lésion est bien supra-hypophysaire, car une perfusion de LHRH cause une élévation de LH et de FSH (FAIMAN et coll 1968) (54).
- syndrome de PRADER WILLI-LABHARD : il s'agit d'un hypogonadisme avec une obésité monstrueuse, un retard mental, une hypotonie musculaire, parfois une cryptorchidie. En fait, il semble qu'il s'agisse d'un simple retard pubertaire, car le citrate de clomiphène a pu induire une puberté et une spermatogénèse (HAMILTON et coll 1972) (79).

TABLEAU IV.HYPOGONADISME D'ORIGINE CENTRALE.1°) HYPOPHYSAIRE.

- Causes tumorales,
- Causes non tumorales, associées à un tableau de panhypopituitarisme plus ou moins complet.
 - . Causes nutritionnelles (hémochromatose...)
 - . Nécrose ischémique de l'hypophyse : Maladie de Sheehan.
 - . Post traumatique
 - . Hypogonadisme avec insuffisance en G.H.

2°) HYPOTHALAMIQUE ou SUPRA HYPOPHYSAIRE.

- Causes tumorales (3ème ventricule...)
- Causes inflammatoires
- Avec anosmie : Syndrome de Kallman de Morsier
- Autres : syndrome des "eunuques fertiles"
déficit isolé en FSH.
- Associés avec un tableau malformatif:
 - . Syndrome de LAURENCE - MOON - BARDET - BIELD.
 - . Hypogonadisme avec troubles neurologiques
 - . Syndrome de PRADER - WILLI - LABHARD. ??
- Idiopathique.

- syndrome de LAURENCE-MOON-BARDET-BIELD : il s'agit d'un hypogonadisme hypogonadotrophique avec arriération mentale, une rétinite pigmentaire, une syndactylie ou polydactylie.
- hypogonadisme associé à des troubles neurologiques tels que la dégérescence hérédospino-cérébelleuse ou à une ichtyose congénitale.

3°) Hypogonadisme hypogonadotrophique idiopathique sans atteinte rhinencéphalique.

L'étude qui suit se limitera aux formes idiopathiques et à la dysplasie olfactogénitale.

III - CLINIQUE.

Le tableau associe :

- un impubérisme avec :
 - . verge et bourses peu développées.
 - . testicules petits, prépubères, de consistance normale, en place dans le scrotum ou cryptorchide.
 - . absence d'érection et d'éjaculation.
 - . absence de mue de la voix.
 - . pilosité pubienne de type P_1 - P_2 d'origine surrénalienne, absence de pilosités axillaire et faciale.
 - . aspect eunuchoïde.

- dans le cas du syndrome de DE MORSIER, il faut y associer un trouble de l'olfaction avec anosmie totale ou partielle, difficile à chiffrer malgré l'olfactométrie. Ce dernier examen permet d'évaluer, la finesse et la fatigabilité de la perception des différentes odeurs.

IV - PROFIL BIOLOGIQUE.

Nous n'allons pas reprendre toutes les données de la littérature déjà bien étudiées dans plusieurs revues générales (TOURNIAIRE et coll 1975) (196), (TURPIN 1978) (200), et dans plusieurs thèses lyonnaises (BETEND 1973) (15), (JULIEN 1973) (102), (PLAUCHU 1974) (155).

A - DOSAGES HORMONAUX DE BASE.

Les taux de base de LH et de FSH plasmatiques sont bas, contrastant avec des taux de testostérone très bas correspondant à ceux d'enfants prépubères.

B - LE TEST AU CITRATE DE CLOMIPHENE (CLOMID^R).

Il fut le premier test employé pour explorer la fonction gonadotrope de ces malades. Le clomid^R, à la dose de 100 mg/j pendant 7 jours, entraîne chez l'homme normal une augmentation des taux plasmatiques de LH et de FSH, semble-t-il, par stimulation de la sécrétion de LHRH. Tous les hypogonadismes hypogonadotrophiques isolés sauf un cas de BOYAR, un cas de BRICAIRE, et un cas de GAYRAL-NETTER, ne répondent pas à différents protocoles d'administrations comme le montre le tableau suivant. (Tableau V).

TEST AU CLOMID, CHEZ LES HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPHIQUES

MASCULINS ISOLES D'ORIGINE SUPRA HYPOPHYSAIRE. (Tableau modifié et complété à partir de celui de TURPIN 1978). (200).

AUTEURS	DOSE mg/j	DUREE	RESULTAT
BARDIN (1969) (6)	200 mg/j	7j	
SCHROFFNER (1970) (176)	200 mg/j	6 semaines	
NANKIN (1970) (145)	200 mg/j puis 50 mg/j	6j 24j	
DE GENNES-TURPIN (1970) (44)	200 mg/j	7j	
BOYAR (1969) (19)	200 mg/j	6j 32j	+ (FSH et LH)
SANTEN (1971) (171)	200 mg/j	7 à 51 j	
BRICAIRE (1972) (24)	200 mg/j	7j	+ (et dissocié) ↗ LH pas de FSH
ANTAKI (1974) (1)	200 mg/j	5j	
HASHIMOTO (1975) (81)	50 à 200 mg/j 25 à 100 mg/j	4j 30 à 42 j	
GAYRAL-NETTER (1975) (68)	200 mg/j 350 mg/semaine	10j 10 semaines	1 seule ↗ LH, FSH ne bouge pas.
BERCOVI (1978) (11)	100 mg/j pendant 10 j	10j	pas de réponse.

C - LE TEST CLASSIQUE AU LHRH.

Le test au LHRH aurait pu différencier l'atteinte hypothalamique de celle hypophysaire. En fait, l'hétérogénéité des résultats rassemblés dans le tableau VI montre les limites de ce test. (Tableau VI, voir page suivante).

Trois types de réponse sont observés :

- une réponse normale même explosive. C'est l'éventualité la moins fréquente.
- une réponse partielle mais n'atteignant jamais celle des témoins.
- une réponse nulle.

Le plus souvent LH répond plus que FSH à LHRH.

Enfin soulignons que seulement dans le premier cas, le diagnostic de déficit en LHRH peut être porté immédiatement.

Plusieurs hypothèses peuvent découler de ces résultats :

- le déficit hypothalamique en LHRH s'associe à une atteinte organique des cellules gonadotropes.
- le déficit hypophysaire et non hypothalamique.
- l'existence d'une inertie des cellules gonadotropes consécutive à une insuffisance sécrétoire prolongée en LHRH.

Pour confirmer l'une de ces hypothèses, plusieurs auteurs ont pratiqué des stimulations répétées afin de sensibiliser les cellules gonadotropes, comme il est classique de le faire avec l'ACTH lors d'une inertie surrénalienne.

D - LE TEST AU LHRH APRES UNE STIMULATION REPETITIVE AU LHRH.

Plusieurs protocoles furent testés. Il est difficile de les comparer entre eux, car les doses de LHRH, la voie d'injection et la fréquence des injections varient.

TABLEAU VI.

TEST AU LHRH AIGU INTRA VEINEUX CHEZ LES HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPHIQUES MASCULINS ISOLES. (Tableau modifié et complété à partir de celui de TOURNIAIRE et coll (1975) (196).

AUTEURS.	DOSE DE LHRH (μ g)	Nombre de cas testés	REPONSE					
			LH			FSH		
			nulle	insuf- fisante	normale	nulle	insuf- fisante	normale
NAFTOLIN (1971) (142)	300	2			2			2
GRUMBACH (1972) (76)	100	2			2			2
JOB (1972) (94)	100	4	2	2		2	2	
ROTH (1972) (165)	10/m ²	2			2			2
ZARATE (1973) (218)	50	2		2			2	
FRANCHIMONT (1973) (59)	25 100	4 1	4		1			
ANTAKI (1974) (1)	100	3	3			3		
KREY (1974) (112)	50 + 250	2		2			1	1
VALCKE (1974) (201)	50	7	2	4	1	3	2	2
HASHIMOTO (1975) (81)	100 400	3 2		2	1 2	2	1 2	
GAYRAL-NETTER (1975) (68)	100	10	1	3	4	7	3	
TOURNIAIRE (1975) (196)	50	6	3	1	2			
PLAUCHU (1974) (155)	150	4	1	2	1	3		1
WINTERS (1978) (214)	100	6	3	3		2	4	
BERLOVICI (1978) (11)	150	6	5	1			6	
TOTAL			24	22	19	22	23	10

ZARATE (1973) (218) fut le premier à administrer à deux syndromes de KALLMAN-DE MORSIER 500 μ g de LHRH par jour en intramusculaire pendant 5 jours. Avant l'administration répétée, le test au LHRH n'entraînait qu'une faible sortie de FSH, après le test au LHRH n'apportait aucun changement si ce n'est une légère élévation de la réponse de FSH.

En examinant les résultats des diverses équipes résumées sur le tableau VII, nous pouvons faire quelques observations.

- La réponse n'est pas proportionnelle à la dose employée de LHRH mais elle dépend de la durée d'exposition des cellules gonadotropes au LHRH. Ainsi les perfusions répétées de LHRH sont plus efficaces que les injections intra veineuses et intra musculaires. Pour la même dose de 500 μ g/j, ZARATE obtient une très faible réponse, par contre SNYDER et coll (1979) (183) en perfusant du LHRH pendant 4 heures, 7 jours de suite, obtiennent une bonne réponse au LHRH chez deux malades atteints d'un syndrome de KALLMAN-DE MORSIER. Cette exposition préalable des cellules gonadotropes semble les sensibiliser au LHRH et ressemble au "priming effect" décrit par PICKERING et FINK (1979) (153) et HOFF et coll (1979) (84).
- L'expérience d'YOSHIMOTO et coll (1975) (217) confirme qu'il faut un temps d'exposition suffisamment long : 4 jours sont insuffisants, par contre dès le septième jour ils obtiennent une réponse satisfaisante.
- L'expérience de BREMMER et coll (1977) (23) apporte la démonstration que l'absence de LHRH est la cause de l'inertie de ces cellules gonadotropes.

TABLEAU VII.

LE TEST AU LHRH APRES UNE EXPOSITION PROLONGEE AU LHRH CHEZ LES
HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPHIQUES D'ORIGINE SUPRA HYPOPHYSIAIRE.

AUTEURS	PROTOCOLE LHRH	Nombre de malades	LHRH	
			AVANT	APRES
ZARATE (1973) (218)	500 µg IM/j pendant 5 jours.	2	double élévation de LH et de FSH.	LH pas de changement FSH réponse moyenne
HASHIMOTO (1975) (81)	200 µg IV/j pendant 21 jours.	4	1 seul répond un peu (LH) les autres pas de réponse.	LH ↗ FSH ↗ LH FSH 0 LH ± FSH ± LH 0 FSH 0
YOSHIMOTO (1978) (217)	perfusion 400 µg/2h/j pendant 4 jours.	4	pas de réponse.	pas de réponse
	pendant 23 jours à partir du 7ème jour.	5		réponse dans tous les cas.
DICKERMAN (1976) (49)	100 µg IM/J pendant 5 jours.	5	petite réponse à FSH pas de réponse à LH (LHRH 50 µg)	. légère augmentation de la réponse à FSH . réponse importante à LH.
		9	pas de réponse à LH et FSH	. réponse minime à LH . absence de réponse à FSH
SNYDER (1979) (183)	500 µg, 14h/7jours.	2	très faible réponse à LH et FSH. (LHRH 250 µg).	. réponse importante pour LH. . faible pour FSH.

BREMMER décrit l'existence chez l'homme normal d'une réponse biphasique de LH lors d'une perfusion de 4 heures de LHRH, ($0,2 \mu\text{g}/\text{min}$). Par contre la réponse de FSH est progressive. Ceci correspondrait à l'existence de deux pools de LH dans l'hypophyse, l'un rapidement mobilisable durant les 30-60 premières minutes, l'autre plus tardif 3-4 heures après le début de la perfusion témoin d'une synthèse de novo. Chez six patients présentant un hypogonadisme hypogonadotrophique, la perfusion de LHRH entraîne seulement une réponse élevée en FSH, mais presque nulle en LH. Après un traitement pendant 4 jours de $200 \mu\text{g}/\text{j}$ en sous cutané, une nouvelle perfusion fait apparaître pour LH :

- . une sécrétion biphasique chez les patients qui répondaient par un seul pic de LH et de FSH.
- . un pic précoce chez ceux qui n'avaient aucune réponse.

BREMMER conclut que les hypogonadismes hypogonadotropes se présentent comme des sujets prépubères ; leurs cellules gonadotropes réagissent à une première perfusion de LHRH comme lors des états prépubères :

- . augmentation préférentielle de FSH
- . présence d'un premier pic de LH ou d'une absence totale de réponse
- . absence de réponse de la testostérone.

Un traitement pendant 4 jours permet une maturation des cellules gonadotropes, qui passent d'un stade prépubère à un stade plus avancé.

- BERCOVICI et coll (1978) (11) soulignent aussi que la réponse à LHRH obtenue chez les hypogonadismes hypogonadotrophiques n'est pas nulle, contrairement à celle obtenue chez des sujets présentant une destruction des cellules hypophysaires ou un syndrome d'hypométabolisme. Pour ce dernier cas, les avis divergent selon les auteurs.

E - REACTIVITE TESTICULAIRE.

A la palpation, les testicules sont petits, de consistance normale et en place dans le scrotum. Mais des ectopies bilatérales traitées chirurgicalement sont souvent retrouvées dans les antécédents.

Histologiquement lors des biopsies pratiquées, l'aspect est celui d'un testicule prépubère : présence de cellules de Leydig en petit nombre, présence de cellules germinales telles que les cellules de Sertoli et les spermatogonies, mais absence de spermatogénèse.

Les taux de base de testostérone sont de l'ordre de 10 à 50 ng/100 ml ou de 1 nM. La stimulation par l'hCG varie selon le nombre d'injection. Si les injections sont peu nombreuses (3 injections intra musculaires 1500 UI chacune), la réponse testiculaire appréciée sur le taux de testostérone plasmatique est insuffisante (JOB et coll 1979) (96). Par contre lors d'un traitement prolongé par l'hCG (par exemple 500 UI 2 fois par semaine), la testostéronémie s'élève normalement entre 700 et 1700 ng/100 ml, confirmant bien une réactivité testiculaire normale (BERCOVICI et coll 1978) (11).

F - DIAGNOSTIC ENTRE HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPE D'ORIGINE SUPRA HYPOPHYSAIRE ET RETARD PUBERTAIRE SIMPLE.

C'est un problème fréquent en clinique surtout lorsque l'enfant consulte avant l'âge de 18 ans. Malheureusement aucune exploration permet de trancher. Le test au LHRH ne permet pas de les différencier. Certains auteurs ont essayé d'obtenir des examens plus fiables.

DE LANGE et coll (1978) (45) ne voient aucune différence entre les deux groupes lors d'un test au LHRH simple ; par contre ils en trouvent lorsqu'ils pratiquent une perfusion de 200 µg pendant 4 heures, 3 jours consécutifs.

En effet les retards pubertaires ont un deuxième pool de LH contrairement aux hypogonadismes hypogonadotrophiques, qui n'en ont pas.

JOB et coll (1979) (96) montrent que l'épreuve à l'hCG (3 injections intra musculaires de 1500 UI chacune, pratiquées un jour sur deux et un dosage de testostérone plasmatique le lendemain de la dernière injection) permet de différencier les deux groupes : les retards pubertaires ont une réponse qui dépasse 2,2 ng/ml dans 39 cas sur 40, alors que les hypogonadismes hypogonadotrophiques ont une réponse inférieure à 2,2 ng/ml dans 25 cas sur 26.

SNOEP et coll (1977) (184) en pratiquant un test au LHRH (100 µg) avant et après l'administration pendant 7 jours de 200 mg de citrate de clomiphène, trouvent dans les retards pubertaires un pic de LH sous LHRH plus faible lors du deuxième test ; par contre dans les hypogonadismes hypogonadotropes dont quatre avaient une anosmie, le pic maximum de LH lors du deuxième test est légèrement plus important. L'explication de ces différences mérite d'être confirmée ; pour les auteurs dans les retards pubertaires, le clomid diminuerait à la fois LHRH et LH, alors que dans les hypogonadismes hypogonadotrophiques, le CLOMID n'inhiberait que la sécrétion de LH.

A la vue de ces données, le test court à l'hCG semble le plus intéressant confirmant une certaine inertie de la fonction testiculaire des hypogonadismes hypogonadotrophiques secondaires à la faible quantité de gonadotrophines sécrétées.

V - ETIOLOGIE. (GUINET 1974) (77)

Parmi les hypogonadismes hypogonadotrophiques supra hypophysaires la fréquence des formes idiopathiques par rapport aux dysplasies olfacto-génitales est difficile à préciser. GAUTIER et coll (1975) (66) faisaient état de 17 cas sur 178 impubérismes dépistés en quatre ans au centre de sélection des appelés. Cette fréquence est sous estimée car l'anosmie n'est pas recherchée ; elle serait retrouvée dans 41 % des cas d'hypogonadismes hypogonadotrophiques. Mais il existe aussi des cas d'anosmie isolée.

Pour la dysplasie olfactogénitale, KALLMAN et coll (1944) (103), NOWAKOWSKI et LENZ (1961) (147), et SPARKES (1968) (185), évoquent la possibilité d'une transmission génétique liée au chromosome X avec pénétrance variable. SANTEN (1971) (171) penche plutôt pour une transmission sur le mode autosomique dominant avec pénétrance variable sur les arguments suivants :

- dans une famille, le père transmet la tare olfactive à deux de ses fils, dont l'un est atteint d'un hypogonadisme. MERRIAN et coll (1977) (134) constatent un cas identique : un père transmet l'anosmie et des anomalies gonadiques à son fils qui n'a pas encore l'âge de la puberté.

- dans une autre famille, la tare anosmique est transmise par des générations d'hommes.

- dans une troisième génération, deux filles sont atteintes de dysplasie olfactogénitale et un garçon est porteur d'un bec de lièvre.

La fréquence des malformations associées dépasse le simple hasard et mérite d'être souligné. Par exemple SANTEN et PAULSEN (1973) (172) trouvent dans six familles : 21 sujets hypogonadiques, 19 anosmies, 7 hyposmies, 6 patients ayant une cryptorchidie, 6 anomalies faciales type bec de lièvre, 7 surdités.

VI - PATHOGENIE. (GUINET 1974) (77).

Pour les hypogonadismes hypogonadotropes idiopathiques, aucune anomalie n'a été décrite, mais il s'agit vraisemblablement d'une atteinte supra hypophysaire, soit hypothalamique, soit extra hypothalamique.

Par contre, pour le syndrome de KALLMAN-DE MORSIER, les faits anatomocliniques et les données physiopathologiques permettent de soupçonner l'implication du système rhinencéphalique et de l'hypothalamus.

A - Les faits anatomocliniques.

En 1953, DE MORSIER et GAUTHIER (46) pouvaient étayer solidement leur conception du syndrome olfacto-génital sur une série de 61 observations anatomocliniques dont 55 étaient suffisamment documentées.

Le recrutement donnait :

- selon le sexe, 36 hommes, 12 femmes, 7 non mentionnés.
- selon l'âge, 3 foetus, 19 nouveau-nés ou enfants, 28 adultes, 5 âges non précisés.

Les lésions étaient les suivantes :

- Agénésie du lobe olfactif

- . totale bilatérale 36
- . totale unilatérale 6
- . partielle bilatérale 4
- . partielle unilatérale 5
- . partielle unilatérale et totale contralatérale 5.

L'atteinte olfactive est donc constante, mais inégalement accusée, le plus souvent mais pas toujours bilatérale et intéressant électivement les bulbes olfactifs, la circonvolution limbique, l'hippocampe, le corps godronné, le gyrus rectus.

- hypoplasie de l'hypothalamus

- . dans trois cas ou l'hypothalamus fit l'objet d'une étude il s'avéra hypoplasique.
- . à l'histologie, les noyaux tubériens antérieurs étaient respectés, mais soit les noyaux latéraux étaient absents (un cas) soit les noyaux mamillaires étaient hypoplasiques

(deux cas). Il s'y associait une malformation de la région antérieure.

- le corps mammillaire, le corps calleux, la commissure blanche antérieure et le vernis peuvent être sous développés.
- anomalie du massif facial.

Il apparaît donc que le syndrome de KALLMAN-DE MORSIER est une dysplasie d'abord latérale, olfactive, mais aussi médiane, hypothalamique et éventuellement éthmoidale et palatine.

Cette dysplasie olfactive doit débiter dès la sixième semaine du développement foetal car c'est à cette date qu'apparaît normalement l'ébauche olfactive sous la forme d'une invagination du prosencéphale. De cette ébauche olfactive naissent les lobes olfactifs placés au dessous de la corne frontale du ventricule latéral. Entre la 14^e et la 18^e semaine, les ventricules latéraux disparaissent et les formations corticales rhinencéphaliques se développent. L'atteinte des formations diencéphaliques s'explique par l'extension de la dysembryogenèse aux territoires situés plus en arrière de la ligne médiane.

Quant aux anomalies éthmoidales et palatines, elles témoignent d'un défaut de fusionnement localisé aux formations mésenchymateuses du chondrocrâne primitif et de la partie profonde des bourgeons nasaux internes. Elles sont contemporaines des perturbations nerveuses.

B - Les preuves expérimentales.

Elles sont basées sur la destruction ou la stimulation des centres rhinencéphaliques.

- la destruction de ces centres entraîne un défaut du développement testiculaire avec des altérations tubulaires et interstitielles (GUINET 1974, revue générale) (77).
- chez des rats immatures rendus anosmiques, l'effet inhibiteur de la mélatonine est potentialisé (BLASK et NODELMAN, 1979) (18).
- la stimulation de ces centres augmente la fonction gonadotrope.

De plus la constatation d'une atteinte élective de l'axe gonadotrope sans atteinte du contrôle hypothalamique des autres fonctions hypophysaires est un argument supplémentaire.

VII - PHYSIOPATHOLOGIE.

Comme nous venons de le voir, les données anatomiques et expérimentales sont en faveur d'une atteinte rhinencéphalique et diencéphalique. Ces données expliquent bien l'impossibilité d'obtenir un effet du citrate de clomiphène.

Cette atteinte semble être secondaire à une dégénérescence spécifique soit des neurones monoaminergiques qui contrôlent la sécrétion de LHRH, soit des neurones à LHRH. D'où intégrité des autres secteurs hypophysaires : thyroïdienne, corticotrope, et somatotrope.

Par contre, certains auteurs soulignent la possibilité d'une anomalie hypothalamique du système de la commande dopaminergique de la sécrétion de prolactine (ANTAKI et coll 1974) (1), (SPITZ et coll 1977) (186), (TURKSOY 1979) (199). Sous TRH (200 & 500 µg) la libération de prolactine est normale, par contre la chlorpromazine n'entraîne pas de sortie de prolactine. WINTERS et coll (1978) (214) ne retrouvent pas cette discordance : la chlorpromazine est capable d'augmenter le taux plasmatique de prolactine. Mais les hypogonadismes hypogonadotrophiques de WINTERS ont été tous traités par hCG auparavant. La testostérone et surtout l'oestradiol produits par ce traitement seraient responsables de cette différence de réactivité des cellules à prolactine.

En l'absence de test permettant de dissocier une atteinte des neurones à LHRH de celle des commandes nerveuses de la sécrétion de LHRH, il est impossible de préciser le siège de la lésion.

- L'hypophyse ne semble pas touchée. L'absence de stimulation diencéphalique la laisse en état d'inertie permanente. Mais l'hypophyse récupère sa capacité de synthétiser et de libérer les gonadotrophines après une exposition prolongée de LHRH. D'où la réactivité hypophysaire lors d'une première exposition à LHRH est rarement normale.

- Les gonades ne sont pas atteintes, mais restent à l'état prépubère. La stimulation, comme nous venons de le voir, par hCG restaure une sécrétion gonadique normale. Dans certains cas, comme nous le verrons plus loin, un traitement séquentiel (hMG + hCG) induit une spermatogénèse et une fécondité normale.

- L'absence de sécrétion de la testostérone par la gonade empêche le développement des caractères sexuels secondaires et l'induction de la 5 α réductase. L'administration de testostérone et de dihydrotestostérone (BERCOVICI 1978) (11) permet le développement normale de ces caractères sexuels secondaires.

VIII - LE TRAITEMENT DES HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPHIQUES.

(TURPIN 1978) (200a).

Plusieurs types de traitement peuvent être proposés :

- . androgénothérapie
- . traitement par les gonadotrophines chorioniques.
- . traitement par LHRH et ses analogues.
- . traitement par les monoamines cérébrales.

En fait, le traitement idéal serait de reproduire la physiologie avec une sécrétion pulsative et physiologique de LHRH. Nous verrons aussi que le choix du traitement sera dicté par le patient selon plusieurs critères, en particulier celui de demande de paternité.

A - LES MONOAMINES.

Le traitement par les monoamines est encore très spéculatif et du domaine de la recherche. Si un déficit dans la commande neuroaminergique de LHRH soit une pathogénie possible des hypogonadismes hypogonadotrophiques, le traitement par un neuroamine stimulant tel que la Noradrénaline ne serait pas à rejeter systématiquement. Mais l'application clinique n'est pas immédiate car nous ne disposons pas d'agonistes très spécifiques et dépourvus d'effets secondaires gênants.

B - L'ANDROGENOTHERAPIE.

C'est la thérapeutique la plus ancienne.

Nous avons le choix entre plusieurs voies d'administration : la voie orale, l'injection intra-musculaire de formes retard ou d'implants. Les produits retards donnent une virilisation de meilleure qualité que les formes orales, à condition d'utiliser des doses de 200 ng/semaine ou tous les 15 jours pendant deux à trois mois, puis de passer à 200 mg toutes les trois semaines pour maintenir l'effet obtenu. Le dosage de la testostérone plasmatique chez un hypogonadisme qui vient de recevoir 200 mg de testostérone retard par voie intra musculaire, montre la persistance d'un taux d'homme adulte pendant 8 jours suivi d'une diminution nettement au dessous des valeurs normales.

Les contre indications sont celles de toute androgénothérapie : cancer de la prostate, adénome prostatique, insuffisances cardiaque, hépatique rénale sévère, hypercalcémie, âge inférieur à 15 ans, tendance marquée à l'agressivité.

Les effets secondaires sont rares :

- . priapisme, érections trop fréquentes
- . stase biliaire avec les androgènes méthylés en 17 comme la méthyl-testostérone.

L'androgénothérapie permet le développement des caractères sexuels secondaires ; mais elle n'a pas d'action sur les gonades. Les testicules restent petits ce qui est mal vécu sur le plan psychologique. De plus, le patient n'a aucune chance d'être stérile. Une dose de 200 mg de testostérone retard par semaine entraîne une involution des tubes séminifères avec épaissement de la membrane basale et une sclérose péritubulaire. Pour certains cette sclérose serait réversible et un traitement par hCG pourra être secondairement instauré.

B - LES GONADOTROPHINES CHORIONIQUES.

En thérapeutique, il est classique d'utiliser :

- hCG (hormones purifiées extraites de femmes enceintes), qui a surtout une activité LH et donc qui stimule la stéroïdogenèse testiculaire, mais qui possède une petite activité FSH.
- hMG (hormones purifiées extraites d'urines de femmes ménopausées) riches en FSH, mais contenant aussi un peu de LH. Le prix d'une ampoule de 75 UI est élevé : HUMECON = 37 F ; NEO-PERGONAL = 37 F.

Logiquement il faudrait utiliser d'abord hMG, puis l'association hMG + hCG, car lors de la puberté il existe une sécrétion préférentielle de FSH jusqu'au stade III de TANNER, qui permet le développement du volume testiculaire. LH augmente plus lentement et plus progressivement.

L'hCG permet une bonne imprégnation androgénique, l'apparition des caractères sexuels secondaires et des érections ; la testostérone s'élève. Par contre rarement les testicules atteignent un volume normal. De plus, dans seulement deux cas de la littérature, l'hCG seul a été capable d'induire une spermatogénèse (LE MARQUAND et coll 1952) (119) (SANTEN et PAULSEN 1973) (172).

L'hMG seul est inefficace, car il n'arrive pas à maintenir une fonction leydigienne normale. Il faut toujours lui associer de l'hCG. L'hMG va permettre d'obtenir le développement d'une spermatogenèse. Son mécanisme d'action chez l'homme est discuté. Elle stimulerait peut-être une protéine spécifique, appelée A.B.P. ("Androgen Binding Protein"), qui permet de transporter la testostérone au niveau des tubes séminifères et d'obtenir de très fortes concentrations de testostérone. En effet, de fortes concentrations de testostérone sont indispensables au déroulement normal de la spermatogenèse. L'apport de la testostérone plasmatique ne permet pas d'obtenir ces concentrations élevées ; un processus local intervient, pour de nombreux auteurs ce serait l'A.B.P. (Revue générale DROSDOWSKY 1979) (51). L'association hMG + hCG permet d'obtenir un volume testiculaire normal et dans quelques cas une spermatogenèse, qui peut être suffisante pour provoquer une grossesse.

En reprenant la littérature, GAYRAL et coll (1975) (68) (Tableau VIII) confirment que :

- . le traitement par hMG seul est inefficace sur l'induction d'une spermatogenèse.
- . le traitement par hCG seul chez 32 patients a entraîné 4 fois une spermatogenèse et 2 fois une grossesse.
- . le traitement par hMG + hCG chez 22 patients a entraîné 10 fois une spermatogenèse et 4 grossesses.

GAYRAL et coll (1975) (68) obtiennent avec un traitement hCG + hMG chez six patients 5 fois une spermatogenèse et 4 grossesses. Mais la durée nécessaire du traitement pour obtenir un si bon résultat est de 36 à 98 semaines. La quantité d'hMG utilisé oscille entre 25 et 150 UI/j ; le rythme des injections est de 2 à 3 par semaine. Les doses d'hCG oscillent entre 1700 et 7000 UI/semaine.

En somme le meilleur traitement pour obtenir un sperme fécondant serait :

- . hCG : 5000 UI 2 ou 3 fois par semaine pendant quelques mois
- . puis l'association hCG (5000 UI 2 ou 3 fois par semaine) + hMG (150 UI 3 fois par semaine).
- . ce traitement devra être prolongé (au moins 36 semaines).

TABLEAU VIII.

EFFET DU TRAITEMENT PAR LES GONADOTROPHINES CHEZ LES HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPHIQUES D'ORIGINE SUPRA HYPOPHYSIAIRE. (Tableau emprunté à GAYRAL et coll 1975) (68) ; (Pour les références des différents auteurs voir la bibliographie de la référence (68)).

Traitement	Auteurs	Nombre de malades	Nombre de malades ayant obtenu une grossesse	Apparition de spermatozoïdes dans l'éjaculat sans grossesse
H.M.G. + H.C.G.	Heller, 1965	1	—	1
	Davies, 1965	1	—	1
	Lytton, 1966	1	—	—
	Guinet, 1967	1	1 (2 G)	—
	Martin, 1967	1	—	1
	Crooke, 1968	5	—	2
	Johnsen, 1966-68	2	—	1
	MacLeod 1970	1	1	—
	Mancini, 1970	3	—	—
	Paulsen, 1965-70	6	2 (dont l'un → 2 G)	4
		22	4	10
H.C.G.	Bartter, 1952	2	1	1
	Sebaoun, 1956	2	—	—
	Scherman, 1964	6	1	1
	Heller, 1965	1	—	—
	Lytton, 1966	1	—	—
	Johnsen, 1966	2	—	—
	Martin, 1967	1	—	1
	Mancini, 1970	3	—	—
	Paulsen, 1965-70	10	—	—
	MacLeod, 1970	1	—	1
	De Gennes, 1970	3	—	—
		32	2	2
H.M.G.	Sebaoun, 1956	1	—	—
	Davies, 1965	1	—	—
	Lytton, 1966	1	—	—
	Johnsen, 1966	2	—	—
	Mancini, 1970	3	—	—
	Paulsen, 1965-70	5	—	—
		13	—	—

Certains auteurs dont JOHNSEN (1978) (97) pensent qu'une fois la spermatogenèse induite par le traitement hMG + hCG, l'activité FSH présente dans la préparation d'hCG serait suffisante au maintien de la spermatogenèse.

Les inconvénients d'un tel traitement :

- . son coût : il ne faut l'employer que si un désir de paternité existe.
- . ses contraintes : 2 à 3 injections intra musculaires par semaine.
- . sa durée : au moins 36 semaines.
- . la survenue au début du traitement d'une gynécomastie si les doses sont trop fortes. Dans ces cas, la gynécomastie regres- sera en diminuant les doses et en employant un traitement local par des pommades oestrogéniques.
- . parfois l'apparition d'anticorps anti hMG et anti hCG diminue l'efficacité du traitement (CLAUSTRAT 1975) (32) (TURPIN 1978) (200a).

D - LE TRAITEMENT PAR LE LHRH.

Il apparaît le plus physiologique après les réserves émises vis à vis de l'emploi thérapeutique des neuroamines. Il permettrait d'obtenir une sécrétion des deux gonadotrophines dans un rapport satisfaisant. Dans l'hypogonadisme hypogonadotrophique, il apparaît comme le traitement le plus physiopathogénique. Quelques auteurs ont essayé cette thérapeutique.

MORTIMER et coll (1974) (141) traitent 4 cas d'hypogonadisme hypogonadotrophique par le LHRH en sous cutané (500 µg 3 fois par jour respectivement pendant 26, 41, et 50 semaines). Ils ont tous leurs caractères sexuels secondaires car ils ont été traités préalablement soit par le propionate de testostérone, soit par l'hCG. Avant le traitement, deux d'entre eux avaient une libération de FSH sous LHRH, les deux autres n'avaient qu'une faible sortie de LH ; Sous le traitement par le LHRH, ils ont toujours répondu à LHRH avec une sécrétion plus importante de FSH. La testostérone resta haute; chez seulement d'eux d'entre eux, le traitement a entraîné l'apparition d'une spermatogenèse. Le sperme était au début dépourvu de spermatozoïdes ; les premiers spermatozoïdes sont apparues respectivement à la 4° semaine et à la 17° semaine. A la fin du traitement, l'éjaculat de l'un contenait $7,8 \times 10^6$ spermatozoïdes dont 30 % étaient mobiles à la 41° semaine, l'éjaculat de l'autre contenait $36,7 \times 10^6$ spermatozoïdes dont 50 % étaient mobiles.

VAN LOON et BROWN (1975) (205) traitent un hypogonadisme hypogonadotrophique de 49 ans par 500 µg de LHRH en sous cutané tous les jours, puis par des doses journalières s'échelonnant entre 250 µg et 2 mg. Le rythme des injections est de 4 à 5 par jour. Pendant les 4 premiers mois, ils obtiennent une réponse au traitement objectivée par l'apparition d'érections et d'éjaculations, une augmentation des taux plasmatiques de LH, FSH et de testostérone (400-500 ng/100 ml). Puis le traitement devient inefficace : le bénéfice clinique disparaît, les taux plasmatiques de LH, FSH et de testostérone s'effondrent. Cette inefficacité de la thérapeutique est contemporaine de l'apparition d'anticorps anti-LHRH : le pourcentage de liaison du plasma du malade avec LHRH marqué à l'iode 125 varie entre 48 % et 68 %.

MANDELBAUM et coll (1976) (123) retrouvent aussi chez l'un de leurs deux patients âgé de 26 ans, qu'ils traitent par 500 µg de LHRH (2 ou 3 fois/j, sans préciser la voie d'administration), l'apparition d'anticorps : mais ils obtiennent seulement 6 % de liaison entre le plasma du malade et le LHRH marqué à l'iode 125. Cette apparition d'anticorps coïncide avec l'inefficacité du traitement : régression des signes cliniques obtenus (développement des caractères sexuels secondaires, augmentation du volume testiculaire, élévation des taux plasmatiques de LH, FSH et de testostérone, 30 à 270 ng/100 ml).

Par contre, chez l'autre patient de 29 ans, le traitement par LHRH (500 µg 2 fois/j pendant 7 mois) fut efficace : apparition en un mois d'érections et d'éjaculations, élévation du taux de base de LH et de FSH, la testostéronémie passe de 80 à 340 ng/100 ml, apparition de quelques spermatozoïdes dans l'éjaculat vers le 80° jour.

En regardant ces différents résultats, plusieurs remarques méritent d'être faites :

- cette thérapeutique est très contraignante car elle nécessite au moins 3 à 4 injections journalières à cause de la demi-vie très courte de LHRH.
- des doses élevées sont nécessaires pour reproduire une concentration physiologique dans le système porte hypophysaire.
- les résultats, même ceux de MORTIMER, ne permettent pas de préférer cette thérapeutique dans sa forme actuelle à celle utilisant hMG et hCG. En effet, seulement deux cas sur 4 de ceux de MORTIMER ont une spermatogenèse.

Pour ces diverses raisons, l'emploi d'agonistes de LHRH ouvre une perspective nouvelle. En effet ces composés sont plus puissants et ont une action plus prolongée. D'où la possibilité d'employer des doses moins importantes, de pratiquer une seule administration par jour, d'employer des voies d'administrations moins contraignantes comme la voie intra-nasale par spray.

Nous avons dans l'étude, qui va suivre, essayer de traiter sept cas d'hypogonadisme hypogonadotrophique par un analogue de LHRH (HOE 766) en administrant ce produit par la voie intra-nasale sous forme de spray.

- CHAPITRE IV -

Méthodes.

I - PRESENTATION DU TRAVAIL.

Ce travail rapporte le traitement au long cours par un analogue de LHRH, HOE 766, de 8 patients masculins présentant un hypogonadisme hypogonadotrophique d'origine supra hypophysaire avec ou sans anosmie.

Deux patients (observations 7 et 8) ont été traités par un protocole modifié et plus court.

Ces observations proviennent du service du Pr MORNEX (observations 1, 2, 3, et 7) et de celui du Pr TOURNIAIRE (observations 4, 5, 6, et 8).

II - ETUDE CLINIQUE DE HUIT HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPHIQUES.

A - L'INTERROGATOIRE

Il permet :

- de préciser le motif de la consultation ou de l'hospitalisation.
- de rechercher dans la famille d'autres hypogonadismes et des membres atteints de troubles olfactifs.
- de rechercher dans les antécédents personnels
 - . une rhinite pouvant influencer la bonne résorption de l'analogue de LHRH;
 - . une ectopie testiculaire opérée ou non.
- de préciser le retentissement psychologique de l'affection et l'intensité de la demande thérapeutique.

B - L'EXAMEN CLINIQUE

Il comporte :

- un examen général (poids, taille, prise de tension artérielle, etc,...)

- une évaluation du degré d'impubérisme
 - . testicules (aspect, volume ou dimension, position : dans le scrotum ou ectopique);
 - . aspect des organes génitaux externes (OGE)
 - scrotum (plissé, pigmenté),
 - verge (dimension, circonférence et longueur).
 - . caractères sexuels secondaires :
 - pilosité selon les stades de TANNER. (125).

$A_1 P_1 S_1$ = absence de la voix.

- une évaluation du développement statural
 - . courbe de croissance selon SEMPE. (177).
 - . données anthropométriques :
 - diamètre biacromial,
 - diamètre bitrochantérien,
 - segment inférieur,
 - envergure.
- recherche d'une anosmie
- recherche de malformations associées.

C - EXAMEN PARACLINIQUE.

Il permet de préciser :

- l'âge osseux par des radiographies de la main gauche et du coude gauche, selon la quotation de SEMPE pour la main, et de SAUVEGRAIN pour le coude.
- examen olfactométrique pratiqué par le Pr GAILLARD
- un caryotype.
- une radiographie du crâne face et profil, parfois accompagnée de tomographies, précisant l'aspect de la selle turcique, et d'éventuelles anomalies.
- un examen ophtalmologique.

D - ETUDE BIOLOGIQUE.

Comporte deux parties :

- l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique,.
- l'exploration des autres secteurs hypophysaires afin de préciser l'intégrité de ces secteurs, condition indispensable pour faire entrer ces patients dans ce protocole thérapeutique. Afin de ne pas alourdir l'exposé, nous ne développerons pas les différentes explorations, d'autant plus que le nombre varie selon les malades et les services. Mais nous les citerons dans la rédaction de l'observation.

L'exploration de l'axe hypothalamo hypophysaire gonadique.

1°) Dosages plasmatiques.

- La testostérone est dosée par le Dr CORNIAUD dans le service du Pr MALLEIN par une méthode radioimmunologique à l'aide d'un anticorps fixé sur une phase solide (cellulose). Ce dosage est effectué après une chromatographie faite sur colonne de célite selon la méthode déjà décrite. (RIVIERE et Coll. 1973). (163).

- Les dosages plasmatiques de LH et de FSH, furent pratiqués dans le laboratoire du Pr TOURNIAIRE. (194).

Les différents dosages furent regroupés dans la mesure du possible dans la même série de dosage.

- Les gonadotrophines ont été dosées par la technique radioimmunologique à double anticorps adaptée de celle d'ODELL et Coll 1967. (148).

Les anticorps et les gonadotrophines utilisés pour le marquage à l'I¹²⁵ proviennent de Calbiochem. La séparation de l'hormone liée à l'anticorps de l'hormone libre est obtenue par addition de gamma globuline de chèvre antilapin (antibodier Inc.). Les résultats sont exprimés en mUI/ml par rapport à la seconde IRP HMG.

Pour les patients (observations 1, 2, 3, et 7), certains dosages de gonadotrophines avant et après le traitement par LHRH retard intranasal ont été effectués dans le service de Mr le Pr BIZOLLON. Selon la technique radioimmunologique de P. FRANCHIMONT et les résultats sont exprimés en mUI/ml par rapport à la seconde IRP HMG.

2°) Tests dynamiques habituels.

- Test au LHRH.

Protocole : injection par voie I.V. de 100 µg de LHRH de synthèse. Les prélèvements sont effectués aux temps - 10,0 ; 15' ; 30' ; 45' ; 60' ; 90' ; et 120'.

Chez l'homme adulte, les résultats sont :

(TOURNIAIRE 1974). (195).

Test au LHRH intra veineux (100 µg), chez des hommes adultes jeunes (n = 22).

Temps (mn)	-10	0	15'	30	45	60	90	120
LH mUI/ml	17,6 ± 1,1	16,6 ± 1,1	48,8 ± 3,2	58,7 ± 4,6	52,3 ± 3,9	48,5 ± 3,7	38,8 ± 2,2	33,2 ± 2,2
FSH mUI/ml	8,4 ± 1,4	8,4 ± 1,2	11,4 ± 1,2	13,4 ± 2,4	13,3 ± 2,6	12,3 ± 2,6	12,8 ± 2,4	13,4 ± 3,0

- Test au Clomid.

Protocole : ingestion par os de 50 mg de citrate de clomiphène par jour pendant 4 jours et les prélèvements sont effectués les 5, 7, 8 et 10 jours pour le dosage des gonadotrophines.

Test au CLOMID (200 mg/j pendant 4 jours), chez des hommes adultes normaux (n = 5)

JOURS	Avant J0	J5	J7	J8	J10
LH mUI/ml	16,5 ± 1,7	38,1 ± 5,9	39,1 ± 5,9	40,1 ± 5,3	38,1 ± 1,3

3°) Tests permettant d'évaluer la réactivité hypophysaire à LHRH.

- Perfusion I.V. de 200 µg de LHRH pendant 8 heures, 5 jours consécutifs : J₁ ; J₂ ; J₃ ; J₄ ; J₅.

- Le jour 0 et le jour 6, un test au LHRH 100 µg I.V. selon le protocole ci-dessus est fait.

- Lors des perfusions, des prélèvements aux temps 0, 4h et 8h sont pratiqués chaque jour pour les dosages de LH, FSH, et testostérone.

III - PROTOCOLE DU TRAITEMENT PAR L'ANALOGUE DE LHRH. Surveillance.

A - TEST AIGU AVEC LE LHRH RETARD (HOE 766) EN SPRAY INTRANASAL. CHEZ LES TEMOINS.

Pour tester l'efficacité du produit et préciser le mode d'administration, nous avons réalisés dans le service du Pr MORNEX un test par LHRH retard en spray intranasal chez dix sujets témoins masculins âgés de 20 à 25 ans. 5 sujets ont eu une dose de 130 µg par pulvérisation, et 5 autres ont eu une dose de 260 µg par pulvérisation. Chaque témoin a eu 2 tests à huit jours d'intervalle avec :

- soit une pulvérisation dans chaque narine.
- soit une pulvérisation dans une seule narine.

Au cours des tests des prélèvements sanguins furent pratiqués aux temps 0, 1h, 2h, 4h, 24h pour les dosages de LH et FSH, au temps 0 8h, 24h pour le dosage de testostérone. Tous les dosages furent pratiqués dans la même série.

B- LE PRODUIT : D Ser (TBU)⁶ des Gly NH₂¹⁰ LHRH ETHYLAMIDE.

Il s'agit d'un analogue de LHRH : le D Ser (TBU)⁶ des Gly NH₂¹⁰ LHRH éthylamide appelé HOE 766 ou BURSELINE. Il nous fut fourni par le laboratoire HOESCHT (Dr. C. SPRIET-FOURRA et le Dr. VUAGNAT, Hoeschst, Paris). Une pulvérisation permet l'instillation nasale de 348 µg.

Des doses de 260 et 520 µg se sont avérées être efficaces chez des témoins (Service du Pr MORNEX). Dans la littérature, les doses intranasales efficaces d'analogues sont de l'ordre de 500-800 µg. La dose de 348 µg tous les deux jours peut-être considérée comme modérée.

C - MODALITES DU TRAITEMENT PAR LHRH RETARD INTRANASAL.

Six malades (observations 1 ; 2 ; 3 ; 4 ; 5 ; 6) suivent ce traitement intranasal. Une pulvérisation nasale de 348 µg de LHRH retard un jour sur deux est faite pendant 90 jours et même 150 jours pour certains malades.

Des prélèvements sanguins sont effectués tout au long du traitement 3 heures après la pulvérisation de l'analogue les jours suivants : J1 ; J3 ; J5 ; J7 ; J9 ; J11 ; J30 ; J60 ; J90 ; et parfois J120 et J150;

D' - SURVEILLANCE LORS DU TRAITEMENT.

Elle est à la fois clinique et biologique.

Clinique : Elle consiste en un examen clinique pratiqué le 30ème, le 60ème, et le 90ème jour du traitement. Lors de cet examen, plusieurs paramètres son enregistrés :

- poids, taille, tension artérielle.
- les caractères sexuels secondaires selon la classification de TANNER.
- les dimensions des testicules.
- la fonction sexuelle : les érections en précisant leurs caractères de survenue (spontané, matinal, etc..) le nombre de rapport par semaine, les modifications de la libido, le nombre d'éjaculation par semaine.

Biologique : Elle repose sur le dosage de la testostérone, de LH et de FSH. Chez trois patients, afin de vérifier une modification de la sécrétion de prolactine, un dosage de cette hormone est pratiqué.

Tous les traitements furent arrêtés au bout de 3 ou 5 mois.

E - EXPLORATION DE LA FONCTION GONADOTROPE APRES L'ARRET DU TRAITEMENT PAR LE LHRH RETARD (HOE 766).

1°) Exploration après environ un mois d'arrêt du LHRH

RETARD.

Après 1 mois, parfois plus, 2 ou 4 mois d'arrêt du traitement, deux protocoles furent employés :

- chez trois malades, nous avons refait le même protocole, précédant la mise en route du traitement : test au LHRH, perfusion de LHRH pendant 5 jours, test au LHRH.

- chez les trois autres malades, nous avons pratiqué deux tests successifs au LHRH I.V. d'abord l'un avec la dose habituelle 100 µg, puis immédiatement un second avec une dose de 500 µg.

2°) Traitement par les gonadotrophines chorioniques.

D'abord ils reçoivent des injections d'hCG (5000 UI 3 fois par semaine) pendant trois mois.

Puis après un examen clinique et un dosage de testostérone, soit les hCG sont continuées souvent avec des doses plus faibles (10 000 U/ semaine), soit un traitement par hMG est rajouté à celui par les hCG. (150 U ou 300 U/semaine).

3°) Nouveau contrôle de la fonction gonadotrope.

Enfin dans quelques cas, le traitement par hCG a pu être interrompu pendant 1 mois, afin de reconstrôler le test au LHRH.

Chez les patients ayant un test au LHRH qui ne répondait pas avant tout traitement, une série de sept injections intramusculaires de 200 µg de LHRH à raison d'une par jour est réalisée et est suivie d'un nouveau test au LHRH.

F - RECHERCHE D'ANTICORPS ANTI HOE 766.

Dans le laboratoire du Dr SANDOW, nous avons recherché si le plasma du malade traité par l'analogue HOE 766 liait soit l'analogue marqué à I 125 soit le LHRH marqué à l'iode 125.

Plusieurs dilutions du plasma furent testés. La recherche de ces anticorps fut réalisée sur les plasmas du J0, J15, J30, J60, J90 et parfois J120.

G - PROTOCOLE MODIFIE DE TRAITEMENT PAR LHRH. (observations 7 et 8)

Devant les résultats obtenus pour les six premiers patients, un nouveau protocole de traitement fut instauré :

- les doses sont plus faibles : 100 µg tous les 2 jours
- le rythme du traitement et la surveillance sont modifiés.
 - . 1 mois de traitement par HOE 766.
 - . arrêt 15 jours avec un test au LHRH à la fin de de cette fenêtre thérapeutique.
 - . reprise du traitement par HOE 766 pendant un mois.
 - . nouvel arrêt de 15 jours avec un test au LHRH à la fin de cette fenêtre thérapeutique.
 - . si le test au LHRH pratiqué lors d'une fenêtre thérapeutique ne répond pas, le traitement par HOE 766 est définitivement arrêté.

- CHAPITRE V -

Observations personnelles.

OBSERVATION n° 1

RON..., *Marcel*, né le 19 Mars 1954. (Pr MORNEX)

Envoyé de l'hôpital de Mâcon par le Dr DHERS à l'âge de 23 ans pour hypogonadisme.

ANTECEDENTS :

- Pas d'antécédents héréditaires et collatéraux particuliers. Ses trois frères et ses trois soeurs n'ont pas de retard pubertaire.
- Dans ses antécédents personnels, la seule chose à retenir est qu'il a été réformé pour maigreur.

CLINIQUEMENT :

- Impubérisme avec :
 - . Testicules prépubères de 3 cm de longueur à droit et de 4,5 cm à gauche.
 - . Verge de 4 cm de longueur.
 - . Caractères sexuels secondaires absents (P₂ A₂ S₁, voix infantile).
 - . Pas de gynécomastie.
- Aspect macroskèle : Taille = 1m76
 - Envergure = 190 cm
 - Segment inférieur = 94 cm
 - Âge osseux - coude soudé
 - présence des 2 sésamoïdes
- Pas de malformation associée
- Pas de rhinite
- Anosmie partielle.

EXAMEN PARACLINIQUE :

- Radio du crâne normale
- Caryotype 46 XY.

EXPLORATION ENDOCRINIENNE :1°) LA FONCTION GONADOTROPE

- Les taux de base sont de type prépubère.
 - Testosterone = 14,4 ng/100 ml
 - LH = 3 mUI/ml
 - FSH = 2 mUI/ml.

- Le premier test au LHRH montre une réponse hypophysaire mais insuffisante. (Bizollon).

Temps (mn)	-20	-10	0	15	30	45	60	90	120
LH (mUI/ml)	2,8	3	2,9	10,1	17,4	17,5	14,9	13,8	11
FSH (mUI/ml)	2	1,9	2,1	4,3	6,1	6,8	7,6	9	7,9

- Le test au LHRH pratiqué après la perfusion de LHRH objective une réactivité hypophysaire tout à fait normale. (Après la perfusion de LHRH 200 µg/8h pendant 5 jours).

Temps (mn)	-20	-10	0	15	30	45	60	90	120
LH (mUI/ml)	3,3	2,6	2,9	28,5	42,9	37,1	29,1	23	16,2
FSH (mUI/ml)	2,2	1,8	1,4	3,4	4,6	5,2	5,1	5	4,7

- Le test à hCG. Il montre une réponse très insuffisante qui s'améliore lors de chaque injection d'hCG sans atteindre des taux normaux de testostérone après la 3eme injection. (5000 UI/jour).

JOUR				
T ng/100 ml	14,4	201	245,8	323,7
E2 pg/100 ml	12	27	17	37

↑ ↑ ↑
hCG hCG hCG

Valeur normale pour l'oestradiol : 20-45 pg/ml.

2°) AUTRES FONCTIONS HYPOPHYSAIRES.

- Le secteur thyroïdote.

Triosorb test = 26 %

Thyroxinémie = 6,3 µg/100 ml

I.T.L. = 3,8

Le bilan thyroïdien est normal, mais le test au TRH montre une faible sortie de TSH:

Temps (mn)	-20	-10	+10	+20	+30	+45	+60	+120
TSH (µUI/ml)	<2	<2	2,8	4	3,3	2,9	<2	<2

- Le secteur corticotrope est normal.

Test à l'eau = 1,570 l

Test à la métopyrone court.

Taux plasmatique	Cortisol	11-Désoxycortisol	ACTH
	µg/ml	µg/ml	pg/ml
AVANT	15,6	2,0	22,2
APRES	0,1	18,7	371,1

- Le secteur somatotrope est normal.

GH sort très bien lors des trois tests de stimulation :

- Sous arginine, elle passe d'un taux de 1 à 21 ng/ml,
- Sous L-Dopa, elle passe d'un taux de 8 à 17 ng/ml,
- Sous TRH, elle passe d'un taux de 11 à 21 ng/ml.

- Le secteur lactotrope est normal.

- Sous TRH la prolactine passe d'un taux de 9 ng/ml à 27,5 ng/ml.

TRAITEMENT PAR LHRH RETARD.1°) Test au LHRH RETARD intra nasal (520 µg).

Temps (hrs)	0	1	2	4	24
LH (mUI/ml)	4	3	9	8	9
FSH (mUI/ml)	<1	2	3	4	<1
T (ng/100 ml)	46,8			58,4	41,2

2°) SURVEILLANCE CLINIQUE.

Aucune amélioration n'est signalée par le patient. Les érections sont peu nombreuses ; les éjaculations surviennent au rythme de deux par semaine ; seul, le volume des testicules a changé :

	J 30	J 60	J 90
Testicule D.	3cm	3,5cm	4cm
Testicule G.	4,5cm	4,5cm	4,5cm

3°) SURVEILLANCE BIOLOGIQUE.

Une réponse au traitement survient durant le premier mois surtout pour LH. Il existe une petite réactivité gonadique objectivée par une faible élévation de la testostérone plasmatique jusqu'à 80 ng/100 ml.

Mais le traitement devient vite inefficace dès la fin du premier mois et tous les paramètres sanguins retombent à leur valeur initiale.

TRAITEMENT PAR LHRH RETARD.

JOURS	J1				J3	J5	J7	J9	J11	J30	J60	J90
	-20'	-10'	0	3h								
LH mUI/ml	4	3	3	35	41	72	64	66	67	25	9	6
FSH mUI/ml	<3	<3	<3	7	4	3	3	2	<2	<2	<2	<3
T ng/100 ml	18,2			55,3	50,6	47,2	70,8	80	55,8	42,9	14,4	13,9
PRL ng/100 ml	3			4						8	5	3

DEVENIR APRES L'ARRET DU TRAITEMENT PAR LHRH RETARD.1°) Exploration de la fonction gonadotrope.

- le test au LHRH montre l'absence totale de réponse.
- après perfusion de LHRH, le test au LHRH objective une réponse presque nulle.

- Test au LHRH après 1 mois d'arrêt de traitement.

Temps (hrs)	-20	-10	0	15	30	45	60	90	120
LH mUI/ml	<1,5	<1,5	<1,5	<1,5	1,6	<1,5	1,6	1,5	1,8
FSH mUI/ml	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,6	1,7	1,8	1,4
T ng/100 ml									

- Test au LHRH après perfusion de LHRH. (200 µg/8h pendant 5j).

Temps (hrs)	-20	-10	0	15	30	45	60	90	120
LH mUI/ml	1,6	<1,5	<1,5	5,7	5,2	5,2	4,2	4,2	5,2
FSH mUI/ml	<1,2	<1,2	<1,2	2,3	2,3	2,3	2,8	2,3	2,6

2°) Traitement par les gonadotrophines.

Après 4 mois de traitement par hCG (15000 UI/semaine), les modifications cliniques sont notables surtout sur les caractères sexuels secondaires : la voix est plus grave, la verge s'est développée (5 cm de longueur/10 cm de circonférence) ; augmentation des érections matinales ; éjaculations au rythme de 3 à 4 par semaines.

Le volume testiculaire est inchangé, mais il existe une bonne réponse testiculaire car la testostéronémie s'élève à 1331,8 ng/100 ml confirmant les constatations cliniques.

Après 8 mois de traitement, la pilosité a changée $P_4 A_2 S_1$, il se rase une fois par semaine. Les testicules ont légèrement augmentés de volume (3,5 cm de long à Droite, 5 cm à Gauche). La testostéronémie est à 953,2 ng/100 ml. Il a pris 2 cm durant les huit mois de traitement. (1 m 78 - 70 kg).

Le traitement fut bien toléré (absence de gynécomastie)

Afin d'augmenter le volume testiculaire et d'avoir une action sur la fonction exocrine du testicule, un traitement d'hMG (300 UI /semaine) associé à 10.000 UI /semaine d'hCG fut instauré.

TEST AU LHRH intra veineux. (100 µg).

Temps (mn)	-15	T	15	30	45	60	90	120
LH mUI/ml	2	4	38	78	91	101	101	35
FSH mUI/ml	2	5	6	7	8	7	9,5	9

TEST AU CLOMID.

JOURS	1	5	7	8	10
LH mUI/ml	<1,5	<1,5	<1,5	3,5	3,5
FSH mUI/ml	<2	<1,2	<1,2	<1,2	<1,2

2°) AUTRES FONCTIONS HYPOPHYSAIRES.- Les secteurs thyroïdiques.

Triosorb test = 25,4 %

Thyroxinémie = 8,8 µg/100 ml

I.T.L. = 5,2

TRAITEMENT PAR LHRH RETARD.1°) Test aigu par le LHRH RETARD intra nasal : (260 µg x 2)

Une pulvérisation dans chaque narine de 260 µg, entraîne une bonne réponse de LH, une légère montée de FSH. La testostérone atteint une valeur, habituelle chez l'adulte, à la 8ème heure.

Temps (hrs)	0	1	2	4	8	24
LH mUI/ml	5	38	41	29		3
FSH mUI/ml	3	7	9	11		3
T ng/100 ml	121,5				452	92

2°) SURVEILLANCE CLINIQUE.

En dehors d'une légère augmentation du volume des testicules apparue lors du premier mois du traitement (testicule Droit : 14 cm ; testicule Gauche : 4 cm), aucune modification des érections et de la libido n'est observée.

3°) SURVEILLANCE BIOLOGIQUE.

Durant le premier mois, l'élévation des taux sanguins de LH et de T sont importantes. Respectivement LH et T, atteignent des taux de 124 mUI/ml et de 371 ng/ml. Par contre, FSH n'est pas influencée tout comme la prolactine. Mais l'évènement le plus caractéristique est la chute de tous ces paramètres à la fin du premier mois, suggérant une inefficacité du traitement.

TRAITEMENT PAR LHRH RETARD.

JOURS	J1				J3	J5	J7	J9	J11	J30	J60	J90
	-20	-10	T	3h								
LH mUI/ml	6	7	5	124	93	67	59	53	91	40	5	4
FSH mUI/ml	<2	<2	<2	8	8	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2
Tests ng/100 ml	144			239	329	337	299	340	371	119	35	37,4
PRL ng/ml			3	4						4	<1,5	3

DEVENIR APRES L'ARRET DU TRAITEMENT PAR LHRH RETARD.

1°) Exploration de la fonction gonadotrope.

Un test au LHRH pratiqué 4 mois après l'arrêt du traitement montre une absence de réponse hypophysaire chez ce patient qui présentait avant le traitement une réponse explosive au LHRH.

TEST AU LHRH intra veineux. (100 µg).

TEMPS	0	15	30	45	60	90	120
LH mUI/ml	Inférieur à 3						
FSH mUI/ml	Inférieur à 2						

2°) Traitement par les gonadotrophines.

Après 3 mois d'hCG(5000 UI 3 fois par semaine), l'amélioration est nette. Du point de vue staturo-pondéral, il a grandi de 2 cm (1m68), il a pris 5 kg ; et il se sent moins asthénique. Les testicules ont légèrement augmenté de volume : ils ont 4,5 cm de longueur des 2 cotés. Les O.G.E. se sont développés : la verge fait 7 cm de long, les bourses sont pigmentées. La pilosité n'est pas encore modifiée (P_1 A_2). Par contre, il existe une petite gynécomastie douloureuse bilatérale.

Après 6 mois de traitement, les testicules ont des dimensions adultes (5 cm sur 2 cm) ; les caractères sexuels secondaires sont apparues : P_{2-3} A_3 . Il se rase 2 fois par semaine, la gynécomastie a disparue. Il a pris encore 3 cm. (1m71). La testostéronémie est à 1166,7 ng/ml.

L'efficacité du traitement par les gonadotrophines ne fait aucun doute ; le traitement est continué encore 2 mois, mais avec des doses plus faibles (10000 UI/semaine).

3°) Récupération de la fonction hypophysaire.

Le traitement par les gonadotrophines est arrêté. Un mois plus tard, un nouveau test au LHRH est réalisé. Il objective une récupération totale de la réponse hypophysaire au LHRH après 15 mois d'arrêt du traitement par LHRH RETARD.

Temps (mn)	-20	-10	0	15	30	45	60	90	120
LH mUI/ml	10	10	10	73	84	72	75	60	49
FSH mUI/ml	<3	<3	<3	7	8	8	8	7	8

OBSERVATION n° 3

CHA..., Jean Jacques, né le 4 mai 1957. (Pr MORNEX).

Malade envoyé par le Dr CONVERT pour un syndrome de Kallmann-De-Morsier à l'âge de 19 ans.

ANTECEDENTS :

- Pas d'antécédents héréditaires et collatéraux particuliers : son frère a une taille normale (1m72) et a fait sa puberté.
- Dans ses antécédents personnels, plusieurs points retiennent l'attention :
 - . en 1972, ectopie testiculaire bilatérale ayant bien réagi au traitement par hCG. En effet les testicules sont descendus mais nous n'avons aucun renseignement sur leur aspect.
 - . en 1974 traumatisme crânien sans perte de connaissance.
 - . en 1976 il est exempté de service militaire pour atrophie testiculaire.
 - . en Mars 1976 il reçoit une série d'injections d'hCG qui montre une bonne réponse testiculaire et entraîne un début de pilosité pubienne(P₂).

CLINIQUEMENT :

- Impubérisme : . Testicules sont très petits, le droit est ectopique le gauche a 1 cm de longueur.
 - . P₂ A₁ S₁
 - . Il présente quelques érections, mais il n'a pas d'éjaculation.
 - . Pas de gynécomastie.
- Petite taille en rapport avec l'absence de puberté : 1m61
- Anosmie partielle : il sent le thymoldilué au 1/10, et la vanilline diluée au 1/10 ; mais il ne sent pas l'anethol dilué au 1/10, le linalol, la méthylionone, l'isoengenol, la coumarine, l'héliotropine et le ciné pur.

EXAMEN PARACLINIQUE :

- la radio du crâne est normale
- âge osseux : - présence des deux sésamoïdes du pouce
 - le coude n'est pas complètement soudé.

EXPLORATION ENDOCRINIENNE :1°) LA FONCTION GONADOTROPE.

- Les taux de base sont de type prépubère :

Testostérone = 21,8 ng/100 ml

LH = <3 mUI/ml

FSH = <2 mUI/ml

- Le test au LHRH n'entraîne aucune réponse hypophysaire.

TEST AU LHRH intra veineux. (100 µg).

Temps	-15	T	15	30	45	60	90	120
LH mUI/ml	2,5	2,5	5	5	4	4,5	4	4
FSH mUI/ml	<1,2	<1,2	<1,2	2	1,2	2	2	1,2

- Après la perfusion de LHRH, la réponse hypophysaire est subnormale pour LH (delta de 33 mUI/ml) et reste nulle pour FSH.

TEST AU LHRH intra veineux. (100 µg) après la perfusion de LHRH (200 µg/8h pendant 5 jours).

Temps	-15	T	15	30	45	60	90	120
LH mUI/ml	4	5	37	31	25	23	19	10
FSH mUI/ml	<1,2	2	<1,2	<1,2	2	<1,2	<1,2	<1,2

- Le traitement par hCG avait été efficace, mais la testostérone n'avait pas été dosée.

2°) AUTRES FONCTIONS HYPOPHYSAIRES.

- Le secteur thyroïdote est normal

Triosorb test = 24,0 %

Thyroxinémie = 6,0 µg/100 ml

I.T.L. = 3,3

Le test au TRH montre une sortie normale de TSH (delta de 8,5 µUI/ml avec un taux de base de 4,5).

- Les secteurs corticotrope et somatotrope peuvent être considérés comme normaux d'après l'hypoglycémie provoquée ci-dessous.

Temps (mn)	0	20	30	40	60	120
CORTISOL $\mu\text{g/ml}$	5,4	5,4	12,3		21,6	13,8
ACTH ng/ml	50	52	320	180	100	28
GH ng/ml	8,3	7	7		4,3	1,4

- Le secteur lactotrope est normal :

Sous TRH, la prolactine passe d'un taux de base de 12 ng/ml à celui de 51 ng/ml.

LE TRAITEMENT PAR LHRH RETARD.

1°) Test aigu par le LHRH RETARD intra nasal.

Il objective une absence de réponse.

Test au LHRH RETARD intra nasal.

Temps (hrs)	0	1	2	4	8	24
LH mUI/ml	3	6	5	6	5	4
FSH mUI/ml	1	2	2	1	1	1
Testostérone ng/100 ml	53				42	61

2°) SURVEILLANCE CLINIQUE.

Le testicule droit ectopique est descendu ; les deux testicules ont légèrement augmenté de volume (le droit : 1,5 cm ; le gauche : 2,5 cm/1 cm), lors du premier mois.

Aucune modification n'est notée à propos des érections et des éjaculations.

2°) Traitement par les gonadotrophines.

Après 3 mois d'hCG, (5000 UI : 3 fois par semaine), les testicules n'ont pas augmenté de volume, la pilosité est la même ; par contre la verge s'est développée (8 cm de long / 7 cm de circonférence) ; apparition d'une gynécomastie douloureuse et inflammatoire. La testostéronémie s'élève et atteint un taux d'adulte (807 ng/100 ml).

Après les 6 mois suivants d'hCG dont la dose a été diminuée (10000 UI/semaine à cause de la gynécomastie) le scrotum est bien pigmenté, la pilosité est du type $P_3 A_1$; les testicules n'ont pas augmenté de volume.

En somme, il existe une bonne réponse gonadique et périphérique aux gonadotrophines.

OBSERVATION n° 4

LEF..., Dominique, né le 27 Juillet 1951. (Pr TOURNIAIRE).

Envoyé par son médecin à l'âge de 26 ans pour bilan de stérilité et atrophie testiculaire.

ANTECEDENTS :

- Sans antécédents familiaux et personnels, en dehors d'une petite rhinite chronique.

CLINIQUEMENT :

- hypogonadisme clinique avec organes génitaux externes d'aspect infantile (testicule D. 20:10 mm ; testicule G. 20/10 mm).
- caractères sexuels secondaires : petite verge, A₁ P₂ S₁, selon la classification de TANNER.
- aspect macroskèle .taille 1m71
.envergure 1m85
.segment inférieur 87 cm.
- l'activité sexuelle est faible : érections possibles, pas d'éjaculation.
- absence d'anosmie.

EXAMEN PARACLINIQUE :

- Caryotype : 46,XY
- Selle turcique normale.

EXPLORATION ENDOCRINIENNE :

1°) FONCTION GONADOTROPE.

- Testostérone = 33,7 ng/100 ml
- FSH < 3 ; LH < 8 .

Le premier test au LHRH montre l'absence totale de réponse.

Sous perfusion de LHRH, LH plasmatique s'élève progressivement ; par contre aucune modification de FSH et de Testostérone n'est observée.

Le deuxième test LHRH montre une bonne sortie de LH, mais une absence de sortie de FSH.

TEST AU LHRH intra veineux (100 µg).

Temps.	-10	T	15	30	60	90	120
LH mUI/ml	2	3	3	3	3	1	2
FSH mUI/ml	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2

PERFUSION DE LHRH 200 µg/8h pendant 5 jours.

JOURS	1			2			3			4			5		
Temps (hrs)	0	4	8	0	4	8	0	4	8	0	4	8	0	4	8
LH mUI/ml	1	3	3	4	5	2	2	5	5	3	12	8	3	16	19
FSH mUI/ml	<2														
Test ng/100 ml	21,7	10,0	9,1	21,6	14,2	21,1	14,0	15,4	12,8	23,1	18,5	15,8	22,9	21,4	25,2

TEST AU LHRH intra veineux (100 µg).

Temps	-10	T	15	30	45	60	90	120
LH mUI/ml	3	3	29	32	33	21	21	16
FSH mUI/ml	<2							

2°) Exploration hypophysaire :

- Secteur thyroéotrope est normal :
 - . Triosorb test : 33 %
 - . Thyroxinémie : 6,8 µg/100 ml
 - . Index de thyroxine libre : 5,1
 - . Triiodothyroninémie (T3) : 130 ng
 - . Test au T.R.H. delta d'augmentation de 9,2 µUI/ml à la 20ème minute avec un taux de base de 3 UI/ml.

- Secteur corticotrope est normal :

- . Test à l'eau normal
- . Cycle du cortisol et de l'ACTH est physiologique.
- . Test à la métopyrone physiologique :

8h	Cortisol plasmatique	11-Désoxycortisol
AVANT	11 µg/ml	4,1 µg/ml
APRES	<0,1	15,5

- Secteur somatotrophe :

Seulement un cycle de GH fut pratiqué, il objective une bonne sortie de GH :

7,5 ng/ml ; 3,6 ; <1 ; 1,2.

- La sécrétion de Prolactine est physiologique. Elle augmente sous TRH de 7 ng/ml, elle atteint 17,5 ng/ml. Elle s'abaisse lors du test à l'eau.

TRAITEMENT PAR LHRH RETARD.

1°) SURVEILLANCE CLINIQUE.

La taille des testicules a augmenté de volume le premier mois (25/12mm), puis est restée inchangée.

Sur le plan sexuel, le malade, qui espérait beaucoup en ce traitement, note durant le premier mois des érections spontanées plus fréquentes, mais reconnaît par la suite la subjectivité d'une telle affirmation.

La libido reste inchangée.

2°) SURVEILLANCE BIOLOGIQUE.

Les taux de LH plasmatiques s'élèvent modérément, atteignent un maximum le 15^{ième} jour (18 mIU/ml), puis redescendent pour revenir à un taux de départ le cinquième mois.

Les taux de FSH et de Testostérone ne bougent pas et restent très bas.

OBSERVATION n° 5

PIE..., Bruno, né le 3 Octobre 1959. (Pr TOURNIAIRE).

Il est envoyé par son médecin pour un retard pubertaire à l'âge de 17 ans et demi.

ANTECEDENTS :

- Il n'existe pas d'antécédents familiaux : ses deux frères et ses deux soeurs ont eu une puberté normale.
- Dans ses antécédents personnels, nous ne retenons qu'une rhinite secondaire à la poussière de maison,

CLINIQUEMENT :

Lors de sa première hospitalisation, il se présente comme un im-pubérisme avec ennuchisme :

- Aspect macroskèle : . Taille
 - . Diamètre biacromiale : 44 cm
 - . Diamètre bitrochantérien : 33 cm
 - . Envergure : 196 cm
 - . Segment inférieur 104 cm.
- Organe génitaux externes d'aspect infantile (testicule droit 2 cm ; testicule gauche 4,5 cm).
- A₂ P₃ S₁
- Age osseux . le premier sésamoïde du pouce est présent
 - . le coude est presque soudé.
- Pas d'anosmie.

EXAMEN PARACLINIQUE :

Le caryotype est normal : 46 XY

La selle turcique est normale.

EXPLORATION ENDOCRINIENNE.

1°) LA FONCTION GONADOTROPE.

- Les taux de base sont de type prépubère :

Testostérone = 22,7 ng/100 ml

LH = 3 mU/ml

FSH = <1 mU/ml

- Le 1er test au LHRH montre une réponse hypophysaire mais insuffisante.

- Le test au CLOMID est négatif : les taux de LH et FSH ne bougent pas.

- Sous perfusion de LHRH, nous observons dès le 1er jour une élévation des gonadotrophines surtout nette pour LH (delta de 20 mUI/ml). Pour la testostérone, les modifications sont importantes : à partir d'un taux prépubère (10,2 ng/100 ml), la T atteint un taux élevé (247,2 ng/100 ml), mais inférieur à ceux d'un homme adulte (309,6 - 1392,7). Ces résultats confirment une réactivité hypophysaire et gonadique sub-normale.

- Le 2ème test au LHRH pratiqué après la perfusion objective une meilleure réactivité hypophysaire, mais encore insuffisante.

1er TEST AU LHRH intra veineux (100 µg).

Temps	-10	T	15	30	45	60	90	120
LH mUI/ml	5	3	10	10	16	15	13	12
FSH mUI/ml	<1	<1	2	5	3	4	4	4

PERFUSION DE LHRH. 200 µg/8h pendant 5 jours.

JOURS	1			2			3			4			5		
Temps (hrs)	0	4	8	0	4	8	0	4	8	0	4	8	0	4	8
LH mUI/ml	4	20	16	6	19	19	5	18	19	5	19	16	5	20	14
FSH mUI/ml	1	9	6	2	4	3	4	4	3	3	3	5	3	3	4
Testo ng/100 ml	10,2	13,1	13,9	10	19,8	63,8	17,8	55,0	129,4	47	157	208,6	40,5	103,9	247,2

2ème TEST AU LHRH intra veineux. (100 µg)

Temps	-10	T	15	30	45	60	90	120
LH mUI/ml	5	5	22	28	25	21	13	10
FSH mUI/ml	3	<1	2	3	2	2	3	2

2°) EXPLORATION HYPOPHYSAIRE :

- Le secteur thyroïdote est normal :

Triosorb test : 27 %

Thyroxinémie : 4,1 µg/100 ml

Index de thyroxine libre : 3,9

- Test au TRH : delta d'augmentation de 14,5 µUI/ml à partir d'un taux de base 1,5 µUI/ml de TSH.

- Le secteur corticotrope est physiologique :

Test à la métopyrone :

Taux plasmatique	Cortisol µg/ml	11-désoxycortisol µg/ml	ACTH pg/ml
AVANT	13,7	2,5	45,8
APRES	2,5	20	290

- Le secteur somatotrope : GH n'a été dosée que lors d'un test au TRH. D'un taux basal indétectable (<1), elle d'élève à 2,6 ng/ml.
- La sécrétion de prolactine est normale : sous TRH, elle passe d'un taux de base de 11,5 ng/ml à un taux maximal de 25 ng/ml.

TRAITEMENT PAR LHRH RETARD.

1°) SURVEILLANCE CLINIQUE.

Le traitement fut bien suivi, mais la survenue d'une poussée de rhinite vers le deuxième mois de traitement a peut-être gêné l'absorption du produit.

Le volume testiculaire a augmenté durant les 3 premiers mois, puis n'a plus bougé. Durant la même période les érections, qui étaient rares, sont apparues spontanément le matin. Les caractères sexuels secondaires ne sont pas modifiés ; il n'y a pas eu d'éjaculations.

2°) SURVEILLANCE BIOLOGIQUE.

Coïncidant avec les modifications cliniques, une légère augmentation des taux plasmatiques de LH, FSH et T est notée durant les 3 premiers mois, mais après le 3ème mois le traitement semble devenir efficace. En effet, tous les paramètres biologiques reviennent à leur taux de départ.

TRAITEMENT PAR LHRH RETARD.

JOURS	J 1				J3	J5	J7	J9	J11	J30	J60	J90	J100	J130
	0	10'	20'	3h										
LH mUI/ml	5	4	3	17	23	35	39	39	36	36	12	13	5	9
FSH mUI/ml	<3	<3	<3	9	9	5	5	7	5	4	<3	<3	<3	<3
Testo ng/100 ml	22,7		24,3	20,8	27,9	46,7	61,7	52,5	58,3	31,4	9,8	17,3	12,9	

DEVENIR APRES L'ARRET DU TRAITEMENT PAR LHRH RETARD.

1°) Exploration de la fonction gonadotrope.

Lors du test au LHRH (100 µg), il n'existe aucune réponse hypophysaire et gonadique, aussi bien immédiatement après l'arrêt du traitement qu'un mois après.

TEST AU LHRH immédiatement après l'arrêt du traitement (le 150ème jour).

Temps (mn)	-10	T	15	30	45	60	90	120
LH mUI/ml	<3	<3	5	4	4	4	3	<3
FSH mUI/ml	Inférieur à 2							
TESTO ng/100 ml	6,9							6,6

TEST AU LHRH 1 mois après l'arrêt du traitement.

Temps (mn)	-10	T	15	30	60	120	30	60	90	120
LH mUI/ml	1	<1	1	4	4		2	<1	2	1
FSH mUI/ml	Inférieur à 2						Inférieur à 2			
TESTO ng/100 ml	11,9				16,8	23,8		24,2	25,2	16,6

↑
100 µg

↑
500 µg

2°) TRAITEMENT PAR LES GONADOTROPHINES.

Sous un test aigu par les gonadotrophines chorioniques, la T ne monte qu'à 184,4 ng/100 ml après 3 jours de 5000 UI d'hCG/jour.. Sous hCG (5000 UI 3 fois/semaine), le malade note une réapparition des érections. La pilosité augmente dès le premier mois du traitement.

Après 3 mois d'hCG, lors d'une consultation, le patient signale des érections matinales quotidiennes et aussi dans la journée. Il existe une mue de la voix.

A l'examen, les testicules font respectivement 3,5 cm à droite et 4 cm à gauche. Les O.G.E. sont pigmentés. La pilosité est presque celle d'un adulte (P₅ A₃ duvet faciale).

Il existe une petite gynécomastie de 2 cm de diamètre ne gênant pas le patient. La T plasmatique est celle observée chez un adulte : 892,9 ng/100 ml.

OBSERVATION n° 6.

COI..., *Raphaël*, né le 14 Mai 1962. (Pr TOURNIAIRE).

Il est envoyé par le Dr ROBERT (Chambéry), pour hypogonadisme à l'âge de 15 ans.

ANTECEDENTS :

- Dans les antécédents familiaux, nous ne retenons qu'une petite taille des parents. (père : 1 m 56 ; mère 1 m 54).
- Dans les antécédents personnels, plusieurs points sont importants :
 - . Gros poids de naissance : 4 kg 100,
 - . Accouchement normal,
 - . Développement psychomoteur lent : il marche à 18 mois,
 - . A l'âge de 7 ans, abaissement chirurgical des deux testicules ectopiques.

CLINIQUEMENT :

- Lors de la première hospitalisation, nous observons :
 - . Un retard staturo-pondéral : taille 1m45 soit -3,5 D.S.
(voir courbe de croissance) poids 39,500 kg soit - 3 D.S.
- Un impubérisme : . testicules infantiles (le droit : 4mm/4mm,
le gauche : 15mm/9mm),
 - . organes génitaux externes infantiles.
 - . P_1 - P_2 A_1 S_1 .
- Une anosmie incomplète : il répond à toutes les stimulations olfactives mais sans discernement (Pr GAILLARD).

EXAMEN PARACLINIQUE :

- La selle turcique est normale,
- Le caryotype est 46 XY.
- Age osseux : . à la main, l'âge osseux est supérieur à 120 mois,
inférieur à 156 mois. Les sésamoïdes sont absents.
. le coude n'a pas été fait.

EXPLORATION ENDOCRINIENNE.

1°) LA FONCTION GONADOTROPE :

- Les taux de base sont de type prépubère ;
Testostérone = 16,2 ng/100 ml
FSH = <3 mUI/ml
LH = <3 mUI/ml
- Le premier test au LHRH montre une réponse hypophysaire très insuffisante
- Sous perfusion de LHRH, nous observons une élévation de LH, normale le cinquième jour (taux maximal 54 mUI/ml). Par contre, nous observons aucune élévation de FSH et de T.
- Le deuxième test au LHRH objective une réponse explosive de LH (LH passe de 16 à 185 mUI/ml) et une très faible réponse de FSH.

1er TEST AU LHRH pratiqué à l'hôpital de CHAMBERY (Dosage Pr BIZOLLON, 2n IRP. hMG)
(50 µg).

Temps (mn)	-10	0	15	30	45	60	90	120
LH mUI/ml	3	3	4	4	4	5	5	5
FSH mUI/ml	3	1	2,5	2,5	3	3,5	8,5	5

PERFUSION DE LHRH. 200 µg/8h pendant 5 jours.

JOURS	1			2			3			4			5		
Temps (hrs)	0	4	8	0	4	8	0	4	8	0	4	8	0	4	8
LH mUI/ml	10	15	14	11	21	23	17	31	27	18	38	35	20	54	37
FSH mUI/ml	5	3	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	5	2	<1	5	3
Testo ng/100 ml	Inférieur à 2 ng/100 ml														

2ème TEST AU LHRH, intra veineux (100 µg).

Temps (mn)	-10	0	15	30	45	60	90	120
LH mUI/ml	15	16	161	147	185	92	58	51
FSH mUI/ml	2	<1	5	5	5	4	5	3

2°) AUTRES FONCTIONS HYPOPHYSAIRES.

- Le secteur thyroïdote est normal :

Triosorb test 25 %

Thyroxinémie : 9,8 ug/100 ml

I.T.L. : 5,7

- Le secteur somatotrope est normal :

GH s'élève normalement sous différent stimulus;

Sous arginine, elle s'élève à un taux de 7,4 ng/ml

Sous L-Dopa, elle s'élève à un taux de 12,8 ng/ml

- La prolactine a un taux plasmatique de base de 9 ng/ml.

TRAITEMENT PAR LHRH RETARD.

1°) SURVEILLANCE CLINIQUE.

Aucune modification ne fût obtenue. Le poids resta stable, il grandit d'un centimètre en 3 mois.

Aucun effet secondaire n'apparut.

2°) SURVEILLANCE BIOLOGIQUE.

Une légère élévation de LH est notée durant le premier mois. Les taux de FSH et T ne bougèrent pas durant tout le traitement. En somme, le traitement semble rapidement inefficace.

TRAITEMENT PAR LHRH RETARD.

JOURS	J1				J3	J5	J7	J9	J11	J30	J60	J67	J88	J120
	0	10'	20'	3h										
LH mUI/ml	<3	<3	<3	<3	5	9	11	13	15		8	7	7	9
FSH mUI/ml	<3	<3	<3	5	5	6	6	5	5	3	3	2	2	2
T ng/100 ml	16,2			15,5	5,5	9,4	4,0	5,3	5,5	7,6	5,4	5,6	7,1	5,6

DEVENIR APRES L'ARRET DU TRAITEMENT PAR LHRH.

1°) *Exploration de la fonction gonadotrope.*

Aussi bien sous 100 µg de LHRH, que sous 500 µg, nous n'obtenons aucune réponse hypophysaire et gonadique.

TEST AU LHRH, 1 mois après l'arrêt du traitement.

Temps (mn)	-10	0	15	30	45	60	90	120	30	60	90	120
LH mUI/ml	5	4	6	5	4	4	<3	<3	4	3		<3
FSH mUI/ml	Inférieur à 2								Inférieur à 2			
T ng/100 ml	3,1							8,8	5,8	10,3		16,4

↑
100 µg

↑
500 µg

2°) LE TRAITEMENT PAR LES GONADOTROPHINES.

Un test aigu aux gonadotrophines chorioniques (5000 UI/j pendant trois jours), ne fait passer le taux plasmatique de testostérone que de 12 à 60 ng/100 ml.

Durant 3 mois de traitement par hCG (5000 UI 3 fois/semaine) et durant 3 mois d'un traitement associant au traitement par l'hCG, un traitement d'hMG (75 UI 3 fois par semaine), il a grandi de 4,5 cm et a grossi de 7 kilogrammes (taille = 151 cm, poids = 52,1 kg).

Le scrotum s'est développé et est devenu plissé, la verge a augmenté de volume, la pilosité s'est peu modifiée : P₂ A₁ S₁, les érections sont fréquentes ; les testicules ont augmenté de volume, mais ils restent petits : le testicule droit fait 2 cm de long, le gauche 2,5 cm.

L'ensemble de ces résultats apportent la preuve d'une réponse gonadique. La testostérone plasmatique n'a pas été faite.

3°) RECUPERATION DE LA REACTIVITE HYPOPHYSAIRE.

Trois mois après l'arrêt du traitement par les gonadotrophines, un premier test au LHRH fût pratiqué et ne montre aucune réponse hypophysaire.

Par contre, après sept jours d'injection intra-musculaire de LHRH (150 µg/j), le test au LHRH objective une réponse hypophysaire mais moins importante qu'après la série de perfusions pratiquée avant le traitement par le LHRH RETARD intra nasal.

TEST AU LHRH (100 µg).

Temps (mn)	-10	0	15	30	60
LH mUI/ml	2	1	5	5	3
FSH mUI/ml	<3	<3	<3	4	4
Testo ng/100 ml	18 ng/100 ml				

TEST AU LHRH (100 µg après 7 jours de LHRH intra nasal.

Temps (mn)	-10	T	15	30	60
LH mUI/ml	7	2	21	18	18
FSH mUI/ml	3	3	11	13	13

Cliniquement, tous les paramètres ci-dessous témoignent d'une bonne réactivité au traitement par les gonadotrophines :

- taille = 154 cm
- envergure = 160 cm
- segment inférieur = 80 cm
- P₃ A₃ S₁
- testicule droit = 2 cm/1 cm
- testicule gauche = 2,5 cm/1 cm
- âge osseux : apparition du premier sésamoïde du pouce, le coude n'est pas soudé mais tous les points d'ossification sont présents.

OBSERVATION n° 7

BON..., *Philippe*, né le 15 Mai 1959.

(Pr MORNEX).

Envoyé par le Dr THEVENON (Montbéliard) pour un retard pubertaire à l'âge de 18 ans.

ANTECEDENTS :

- Pas d'antécédents héréditaires et collatéraux particuliers. Sa seule soeur a fait normalement sa puberté.
- Dans les antécédents personnels, nous retenons :
 - . une néphrite streptococcique à l'âge de 6 ans, ayant nécessité une hospitalisation en 65 (Dr LARBRE). En 1977, une urographie intra veineuse objecte un sein droit non fonctionnel et un sein gauche hypertrophique.
 - . une ectopie testiculaire droite opérée) l'âge de 12 ans, (Dr BLANCHET).
 - . en 1975, le Dr THEVENIN note un retard pubertaire : (taille = 1,61 m, poids = 49,4 kg, l'âge osseux = présence du premier sésamoïde du pouce).

CLINIQUEMENT :

- Impubérisme avec :
 - . testicule gauche prépubère de 1 cm de long
 - . testicule droit n'est pas perçu
 - . caractères sexuels secondaires absents
(P₁ A₁ S₁ , absence de pigmentation scrotale).
- Age osseux :
 - . présence des 2 sésamoïdes du pouce
 - . taille = 1 m 65
 - . poids = 55,1 kg.
- Anosmie partielle
- Pas de malformation associée
- Pas de rhinite.

EXAMEN PARACLINIQUE :

- Radio du crâne normale
- Caryotype 46 XY sur 15 mitoses.

EXPLORATION ENDOCRINIENNE.

1°) LA FONCTION GONADOTROPE.

- les taux de base sont de type prépubère :

Testostérone = 14,5 ng/100 ml

FSH = <1,2 mUI/ml

LH = <1,5 mUI/ml.

- Le test au LHRH avant la perfusion montre une très faible réponse.

TEST AU LHRH intra veineux, (100 µg).

Temps (mn)	-20	-10	0	15	30	45	60	90	120
LH mUI/ml	<1,5	<1,5	<1,5	2,5	4,6	3,9	1,8	2	1,9
FSH mUI/ml	<1,2	<1,2	<1,2	2,7	2,7	2,6		1,9	2,5

- Le test au LHRH pratiqué après la perfusion montre une réponse hypophysaire.

TEST AU LHRH intra veineux (100 µg) après la perfusion de LHRH (200 µg/8h, pendant 5 jours).

Temps (mn)	-20	-10	0	15	30	45	60	90	120
LH mUI/ml	3,9	2	2	12,9	20	19,2	14,4	5,8	3,9
FSH mUI/ml	1,2	1,4	<1,2	1,6	7,8	5,2	5,2	1,7	1,9

2°) AUTRES FONCTIONS HYPOPHYSAIRES.

- Le secteur thyroïdote :

Il est normal : . Triosorb test = 26 %

. Thyroxinémie = 8,4 µg/100 ml

. I.T.L. = 5,1

- Le secteur corticotrope :

- . 17 cétostéroïdes urinaires = 3,6 mg/24 h
- . 17 hydroxystéroïdes urinaires = 5,4 mg/ml.

- Le taux plasmatique de prolactine est inférieur à 1,5 ng/ml.

TRAITEMENT PAR LHRH RETARD.

La pulvérisation intra nasale de LHRH RETARD, (348 µg), 3 jours après la perfusion par LHRH entraîne une sortie très importante de LH (delta de 147 mUI/ml) qui reste significative à la 4ème heure. Par contre FSH est très peu modifiée.

TEST AU LHRH intra nasal (100 µg) pratiqué 3 jours après la fin de la perfusion de LHRH

Temps (hrs)	0	1	2	4	8	24
LH mUI/ml	<2	149	120	63	7	<2
FSH mUI/ml	<2	9	8	7	<2	<2

Devant l'apparition d'une inefficacité rapide du traitement chez les six patients précédents nous avons essayé un traitement moins important en diminuant la dose (100 µg tous les 2 jours) et en faisant une fenêtre thérapeutique de 15 jours tous les deux mois.

Cette modification du traitement n'a pas permis d'obtenir une meilleure efficacité thérapeutique.

Lors du traitement de deux premiers mois, nous obtenons une petite réactivité hypophysaire aussi bien pour LH que pour FSH. Par contre, la testostéronémie n'est pas modifiée coïncidant avec l'absence de modification clinique.

TRAITEMENT PAR LHRH RETARD.

JOURS	J 1				J3	J5	J7	J9	J11	J30	J60
	-20'	-10'	0	3h							
LH mUI/ml	3	2	3	7	11	21	26	33	30	34	12
FSH mUI/ml	4	5	5	10	11	11	12	12	11	7	5
T ng/100 ml	16,1			4,1	8,4	10,0	14,2	16,3	17,8	19,0	

15 jours après l'arrêt d'un traitement de deux mois, le test au LHRH est déjà de non réponse malgré une faible élévation de LH (11 mUI/ml).

TEST AU LHRH, pratiqué 15 jours après l'arrêt d'un traitement de 60 jours par LHRH RETARD. (200 µg).

Temps (mn)	-20	-10	0	15	30	45	60	90	120
LH mUI/ml	<1	<1	<1	11	9	8	5	3	3
FSH mUI/ml	Inférieur à 2								

Après un arrêt de 15 jours, le traitement au LHRH RETARD, (HOE 766°) fut repris pendant 2 mois. Un nouveau test au LHRH pratiqué 1 mois après l'arrêt du traitement par le LHRH RETARD. Il montre l'absence de toute réactivité hypophysaire.

Temps (mn)	-10	0	15	30	45	60	90	120
LH mUI/ml	Inférieur à 4							
FSH mUI/ml	Inférieur à 2							

Sous traitement par hCG, il a grandi de 2 cm et il a grossi de 5 kg, (172 cm ; 61,5 kg). Après deux mois de traitement, les testicules n'avaient pas augmenté de volume et la testostéronémie était peu élevée (297,3 ng/100 ml). Alors le traitement fut augmenté, (15000 UI d'hCG/semaine).

OBSERVATION n° 8

DUP..., *Francis*, né le 16 Mars 1950.

(Pr TOURNIAIRE).

Il est hospitalisé à l'âge de 28 ans par le Dr. MAZENOD pour le bilan d'un hypogonadisme avec impubérisme et d'une obésité.

ANTECEDENTS :

- Dans les antécédents familiaux, nous retrouvons un contexte d'obésité familiale du côté paternel. Ses 2 frères et l'une de ses soeurs ont eu une puberté normale. Deux d'entre eux sont mariés et ils ont des enfants. L'autre soeur présente une obésité importante avec troubles de règles.
- Dans les antécédents personnels, nous retenons :
 - . une hernie inguinale droite étranglée.
 - . deux accidents de moto avec traumatisme osseux mais sans perte de connaissance.
 - . une réforme du service militaire pour obésité.
 - . une hospitalisation en 1966 dans le service parisien du Dr CHIMENES pour obésité et hypogonadisme. Après renseignement, un bilan complet aurait été fait, mais aucune précision ne nous fut communiquée, si ce n'est l'existence d'une selle turcique normale et l'indication d'une encéphalographie gazeuse.
 - . une obésité infantile.

CLINIQUEMENT :

Lors de l'hospitalisation nous observons :

- une obésité importante avec de nombreuses vergetures (132 kg pour 1 m 74).
- un hypogonadisme avec impubérisme.
 - . hypotrophie gonadique bilatérale.
 - . caractères sexuels secondaires de type juvénile : P₂ A₁ S₁, mais avec adiposité des seins, absence de pilosité faciale, verge enfouie dans la graisse (7 cm de longueur), absence de mue de la voix.
- une absence d'anosmie.

EXAMEN PARACLINIQUE :

- Radio du crâne : la selle turcique est normale.
- Le champ visuel est normal.
- L'EEG est normal.
- Tomodensitographie du crâne est normale.
- Le caryotype est 46,XY sur 10 mitoses.

EXPLORATION ENDOCRINIENNE :1°) LA FONCTION GONADOTROPE.

- Les taux de base sont de type prépubère.
Testostéronémie 42,5 ng/100 ml

LH et FSH lors d'un cycle nycthéral.

	8h	12h	16h	20h
LH mUI/ml	2	2	<2	<2
FSH mUI/ml	3	5	5	5

- Le test au LHRH montre une bonne réponse. Par conséquent, la perfusion n'a pas été faite.

Temps (mn)	-10	T	15	30	60
LH mUI/ml	<2	<2	54	61	38
FSH mUI/ml	4	5	8	9	6

- Le test au hCG montre une réponse testiculaire faible.

JOURS	J0	J1	J2	J3
Testo ng/100 ml	42,5			
Oestradiol pg/100 ml	41	37	37	44

↑ ↑ ↑
 5000 UI. 5000UI.5000 UI.

- Le test au CLOMID est négatif, confirmant l'attente hypothalamique.

	J0	J4	J10
LH mUI/ml	<4	<4	<4
FSH mUI/ml	3	3	3
Testo ng/100 ml	28,7	36,2	30,6

2°) AUTRES FONCTIONS HYPOPHYSAIRES.

- Le Secteur thyroéotrope est normal.

Triosorb test : 24 %

Thyroxinémie : 7,8 µg/100 ml

I.T.L. : 4,3

Test au TRH : la TSH passe de 3 à 18,3 µU/ml.

- Le Secteur somatotrope.

La GH de base au TRH, la prolactine plasmatique passe de 3,5 - 5 µg/l à 40 µg/l.

- Le Secteur lactotrope.

Lors d'un test au TRH, la prolactine plasmatique passe de 3,5 - 5 µg/l à 40 µg/l.

- Le Secteur corticotrope est normal.

CYCLE	8h	12h	16h	20h
Cortisol $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	10,5	6,0	9,9	7,8
ACTH pg/ml	48	56	73	62

- Le test court à la métopyrone.

	CORTISOL ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)	11-Desoxycortisol ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)	ACTH
AVANT	12,7	<0,1	38,6
APRES	7,6	15,8	651,7

- Il n'existe pas de diabète insipide et le test de restriction de boisson montre une bonne augmentation de l'osmolalité urinaire.

LE TRAITEMENT PAR LHRH RETARD.

Cette observation n°8 a été rajoutée à la fin de cette thèse car nous n'avions pas tous les résultats à notre disposition. L'étude après l'arrêt du traitement par HOE 766 est très incomplète et diffère de celle de l'observation n°7. Enfin le patient n'a pas encore été traité par les gonadotrophines chorioniques.

1°) Surveillance clinique.

Aucune modification clinique ne fut obtenue. Par contre le traitement pour son obésité (régime) s'est avéré efficace car il ne pèse plus que 105,4 kg à la fin du traitement.

2°) Surveillance biologique.

Comme le patient (observation n°7), il a suivi un traitement séquentiel, d'un mois avec de faibles doses d'HOE 766 (100 μg un jour sur deux) suivi d'un arrêt de 15 jours.

Le 1er mois du traitement, nous obtenons une sortie de LH, mais sans élévation de testostérone.

JOURS	J1				J3	J5	J7	J9	J11	J30
	0	10	20	3h						
LH	2	<2	<2	5	4	9	11	20	9	15
FSH	Inférieur à 3									
T ng/100 ml	26,4			36,9	39,2	30,9	27,6	27,2	28,1	31,8

- Après 15 jours d'arrêt, un test au LHRH (100 µg) a montré une absence de sortie de LH et de FSH.

Temps (mn)	-10	T	15	30	60
LH mUI/ml	<5	<5	5	5	5
FSH mUI/ml	Inférieur à 3				

Le traitement par HOE 766 fut repris pendant encore un mois.

Deux mois et demi après l'arrêt du traitement par HOE 766, un nouveau test au LHRH fut pratiqué. Il montre une récupération incomplète de la réponse de LH et de FSH à LHRH. (100 µg).

Temps (mn)	-10	T	15	30	60
LH mUI/ml	8	7	27	22	15
FSH mUI/ml	2	2	2	<2	2

Par contre, après 8 jours de traitement (300 µg/j de LHRH), la réponse à LHRH (100 µg) est plus faible.

Temps (mn)	-10	T	15	30	60
LH mUI/ml	3	2	10	11	9
FSH mUI/ml	<2	<2	<2	2	3

- CHAPITRE VI -

Résultats et discussions.

I - Etude Clinique.

A - Aspects cliniques et étiologiques.

B - Etude biologique.

II - Tests aigus avec HOE 766 chez des témoins.

III - Traitement par le LHRH RETARD : HOE 766.

A - PROTOCOLE

B - LES RESULTATS.

IV - DISCUSSION SUR L'EFFET PARADOXAL DE L'ANALOGUE HOE 766.

A - Données de la littérature.

B - Hypothèses.

V - CONCLUSION.

RESULTATS ET DISCUSSIONS.

I - ETUDE CLINIQUE. (Tableau IX).

Le groupe des 8 patients atteints d'hypogonadismes hypogonadotrophiques masculins apparaît homogène.

A - ASPECTS CLINIQUES ET ETIOLOGIQUES.

1°) L'âge.

Ils se trouvent tous dans une tranche d'âge (15-28 ans), qui permet d'évoquer le diagnostic. En effet, au dessous de 15 ans, le diagnostic entre un retard pubertaire et un hypogonadisme hypogonadotrophique est très difficile. Quelques arguments cliniques permettent d'orienter le clinicien tels que l'anosmie ; mais le diagnostic réel ne pourra être porté qu'en suivant l'évolution. Pour certains, la combinaison de plusieurs tests (hCG, LHRH, CLOMID) aiderait au diagnostic. Dans ce groupe le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrophique a posé peu de problèmes, car tous les patients avaient un âge supérieur à 18 ans. La seule exception est celle de l'enfant COI..., Raphaël, âgé de 15 ans : la conjonction d'une petite taille familiale (père = 1,57 m ; mère = 1,54 m), d'un retard de taille (1,45 m) de moins 3,5 déviations standards et d'un âge osseux correspondant à l'âge statural aurait pu faire poser le diagnostic de retard pubertaire simple. Mais la découverte d'une anosmie et à un degré moindre d'une cryptorchidie bilatérale suggérait le syndrome de KALMANN-DE MORSIER.

2°) Syndrome malformatif et forme héréditaire.

Contrairement aux observations de KALMANN-DE MORSIER et récemment de SANTEN (1973) (173), nous n'avons aucune forme héréditaire, aucune forme associée.

3°) L'anosmie.

L'anosmie est présente sur cinq patients sur huit. Chez un seul, elle est totale ; chez les quatre autres, elle est incomplète et elle se caractérise par la possibilité de reconnaître la notion d'odeur, mais par l'incapacité de différencier deux odeurs entre elles.

TAB. IX.

DONNÉES CLINIQUES ET HORMONALES DES PATIENTS HYPOGONADIQUES HYPOGONADOTROPHIQUES AVANT LE TRAITEMENT PAR HOE 766.

PATIENT n°	AGE (an)	ANTECEDENTS FAMILIAUX	ECTOPIE TESTICULAIRE	PILOSITE (selon TANNER)	TESTICULES (cm)	TAILLE (envergure)	CAPACITE DE-SENTIR	LH mUI/ml	FSH mUI/ml	TESTOSTERONE ng/100 ml
1. RON...	23	0		P ₂ A ₂ S ₁	D = 3 cm G = 4,5 cm	1 m 76 (1 m 90)	Anosmie incomplète	3	2	14,4
2. LAV...	18	0		P ₂ A ₂ S ₁	D = 3 cm G = 3,5 cm	1 m 66 (1 m 76)	Anosmie	<2	<2	144
3. CHA...	19	0	bilatérale	P ₂ A ₁ S ₁	D = non perçu G = 1 cm	1 m 61	Anosmie incomplète	<3	<2	21,8
4. LFF...	26	0		P ₂ A ₁ S ₁	D = 2/1 G = 2/1	1 m 71 (1 m 85)	Normale	<3	<2	33,7
5. PIE...	17 ans et demi	0		P ₃ A ₂ S ₁	D = 2 G = 4,5	1 m (1 m 96)	Normale	3	<1	22,7
6. COL...	15	petite taille	bilatérale	P ₁₋₂ A ₁ S ₁	D = 0,4/0,4 G = 1,5/0,9	1 m 45	Anosmie incomplète	<3	<3	16,2
7. BON...	18	0	unilatérale (droite)	P ₁ A ₁ S ₁	D = non perçu G = 1 cm	1 m 66	Anosmie incomplète	<1,5	<1,2	16,1
8. DUP...	28	0		P ₂ A ₁ S ₁	testicules hypotrophiques	1 m 74	Normale	2	3	42,5

Nosologiquement, il serait classique de dire que nous avons cinq syndromes de KALMANN-DE MORSIER et de trois hypogonadismes hypogonadotrophiques idiopathiques. En fait pour notre étude, le regroupement de ces deux types d'atteintes supra hypophysaires ne fait que refléter la tendance actuelle de ne considérer que les hypogonadismes hypogonadotrophiques d'origine isolée avec ou sans troubles associés, en particulier l'anosmie.

4°) *La cryptorchidie.*

Le deuxième point intéressant est la fréquence élevée de la cryptorchidie : trois cas sur 8. Chez deux d'entre eux, la cryptorchidie est bilatérale. Cette fréquence élevée autour de 40 % contraste avec la fréquence faible (0,8 % observée après l'âge de 1 an dans la population). (SCORER 1964) (176a). Comme nous le verrons plus loin, le déficit en LHRH n'interviendrait-il pas dans sa genèse ?

5°) *La puberté.*

Le stade pubertaire est selon TANNER le stade II chez nos patients. Les testicules sont tous petits. La pilosité est de type surrénalienne ; chez trois patients (observations n°1, n°2, n°5), il existe quelques poils axillaires, mais dans tous les cas la verge reste infantile.

6°) *La taille.*

En éliminant le cas de COI... (obs. n° 6), nous pouvons tracer un type évolutif de la stature. Le groupe des patients, âgés de 18 à 19 ans, a une petite taille (1,61 m, 1,66 m, 1,66 m) signant l'absence de poussée pubertaire. Par contre, lorsque les patients sont plus âgés, (23 et 26 ans), ils ont tous les deux un aspect macroskèle avec une envergure supérieurs de 5 % de la taille (obs. n°1 et n°5). Donc chez ces malades le pronostic de la taille définitive n'est pas un problème. Un traitement par hCG ou les androgènes serait utile afin d'éviter l'apparition d'un aspect macroskèle. Il en est de même pour les syndromes de KLINEFELTER, l'apparition d'une envergure et d'un segment inférieur supérieur à 5 % de la taille conduit souvent à la mise en route d'un traitement par les androgènes afin d'obtenir une morphologie plus proportionnée.

7°) *Traitement antérieur.*

Il faut souligner l'absence de tout traitement depuis au moins deux ans chez tous nos patients. Un seul (obs. n°3) avait reçu un traitement prolongé au hCG en 1976. Il avait aussi reçu une série d'injections d'hCG (1972) pour une cure médicale de sa cryptorchidie. Ce traitement s'était avéré efficace car les deux testicules étaient descendus dans les bourses.

8°) Examen paraclinique.

Tous nos patients avaient un caryotype normal 46 XY et une radio du crâne associée ou non à des tomographies de la selle turcique. Aucune anomalie au niveau de la selle turcique n'a été détectée (absence de calcification en autre).

B - ETUDE BIOLOGIQUE.

Elle permet d'affirmer le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrophique isolé.

1°) Absence d'atteinte des autres fonctions hypophysaires.

Toutes les fonctions anté-hypophysaires en dehors de la fonction gonadotrope sont normales. Plusieurs malades ont eu des explorations incomplètes, mais tous ont eu le minimum pour éliminer toutes anomalies hypothalamo-hypophysaires. Par exemple devant le retard statural que présente l'enfant COI... (Obs n°6) une exploration très complète du secteur somatotrope a permis d'éliminer un déficit en hormone de croissance.

Soulignons peut-être un point : l'exploration de la prolactine mériterait d'être étudiée plus en détail afin de vérifier s'il existe une anomalie de la commande dopaminergique. Nous pouvons suggérer à la lecture de la littérature (voir physiopathologie) le protocole suivant pour répondre à cette question :

- Test au TRH
- Test au chlorpromazine

Avant et après le traitement par les stéroïdes sexuels.

2°) La fonction gonadotrope.

- les taux de bases (Tableau X) sont tous de type prépubère
 - . la testostéronémie ne dépasse pas 42, 5 ng/100 ml sauf dans un cas (obs. n°2).
 - . par contre tous les taux de LH et de FSH sont très bas. Il n'existe pas une légère augmentation de FSH, comme il est classique de l'observer en début de puberté.
- les test au LHRH intra veineux (100 µg).
 - . pour LH. (figure 2).
 - 4 patients (obs. 3, 4, 6, 7) ont une réponse nulle.
 - 2 patients (obs. 1 et 5) répondent faiblement, ils ont respectivement un delta de 14,5 et de 10 mUI/ml.
 - 1 patient (obs. 8) répond normalement
 - 1 patient (obs. 2) a une réponse explosive (delta de 97 mUI/ml).

. pour FSH : (figure 3).

Tous les patients partent de taux très bas souvent non détectables ; trois d'entre eux n'ont aucune réponse mais les quatre autres ont une élévation de leur FSH. Le delta varie entre 4 et 5,5 mUI/ml.

TABLEAU X.

TEST AU LHRH

avant et après la perfusion de LHRH. (200 µg/8h, 5 jours de suite . Résultats exprimés en mUI/ml), (2° IRP hMG)

LHRH avant la perfusion					LHRH après la perfusion			
	LH mUI/ml		FSH mUI/ml		LH mUI/ml		FSH mUI/ml	
	taux de base	pic	taux de base	pic	taux de base	pic	taux de base	pic
1	3	17,5	2	9	3	42,9	2	5,2
2	2-4	101	2-5	9,5				
3	2,5	5	<1,2	2	4-5	37	2	2
4	3	3	<2	<2	3	33	<2	<2
5	3-5	16	<1	5	5	28	3-<1	3
6	3	5	3-1	8,5	16	185	2	5
7	<1,5	4,6	<1,2	2,7	2	20	1,2	7,8
8	<2	61	4-5	9				

Figure 2 - Libération de LH lors de Tests au LHRH (100 µg) pratiqués avant et après une perfusion de 200 µg pendant 8 heures, 5 jours consécutifs chez 8 hypogonadismes hypogonadotrophiques d'origine supra hypophysaire.

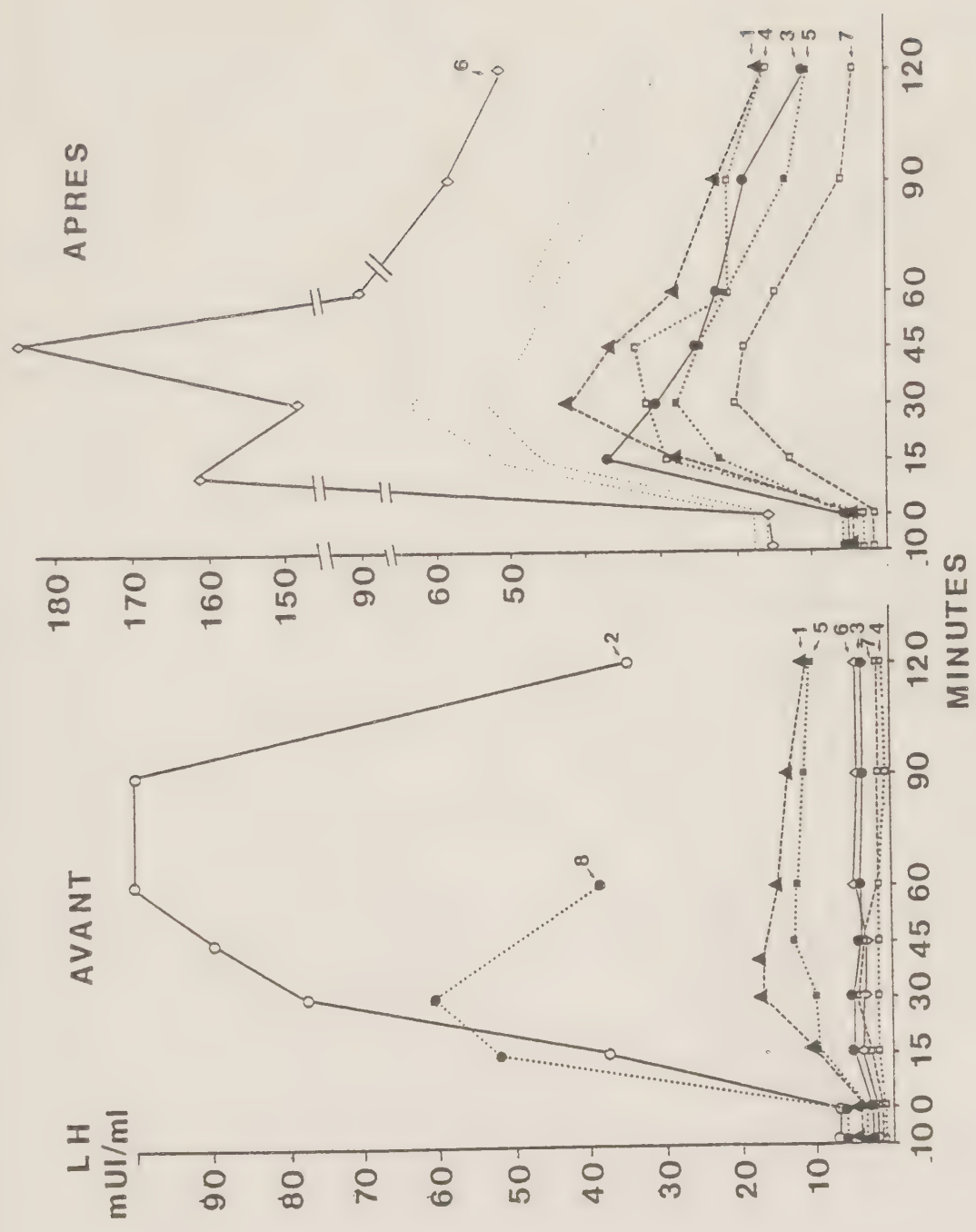
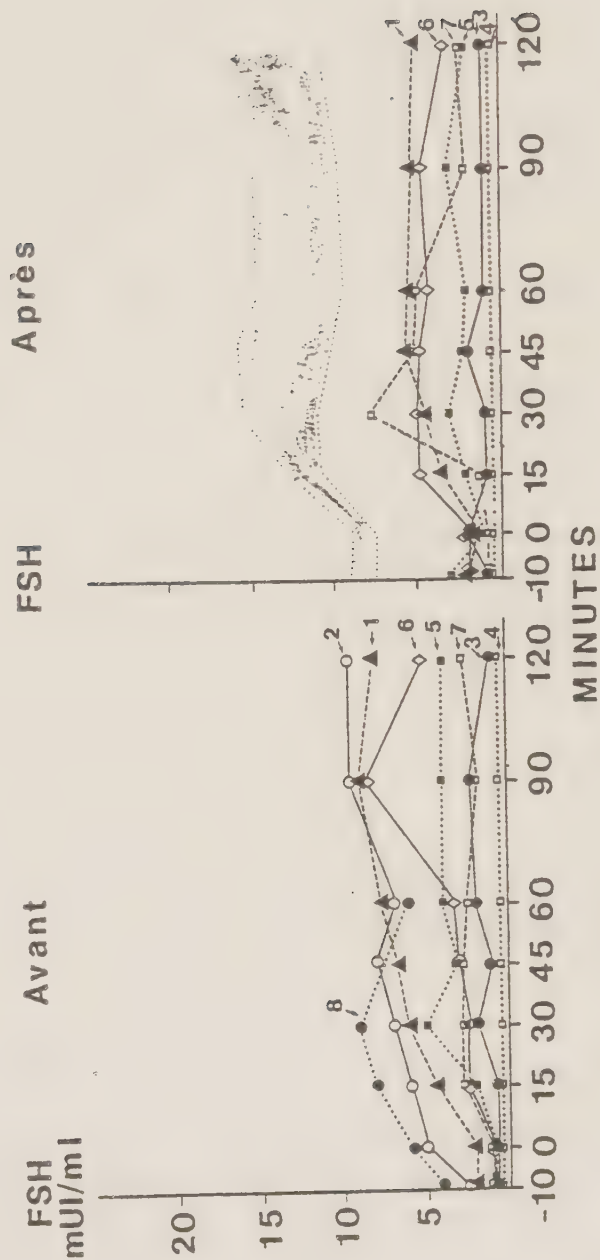


Figure 3 - Libération de FSH lors de Tests au LHRH (100 µg) pratiqués avant et après une perfusion de 200 µg pendant 8 heures, 5 jours consécutifs chez 8 hypogonadismes hypogonadotrophiques d'origine supra hypophysaire.



De l'ensemble de ces résultats, nous retrouvons la même hétérogénéité dans la réponse des gonadotrophines au test au LHRH (confère le tableau récapitulatif des données de la littérature page 41a). Chez le patient LAV... obs. 2, les données biologiques avec une testostérone de base à 144 ng/100 ml et avec une réponse explosive de LH à LHRH font penser que le déficit supra hypophysaire est partiel. Il en est de même pour le patient DUP... Il persisterait suffisamment de LHRH pour permettre aux cellules gonadotropes de rester fonctionnelles à une stimulation, mais insuffisamment de LHRH pour élever le taux de base de LH et de FSH à des valeurs normales. Chez le patient COI... obs. 6, la difficulté diagnostic se reposerait si l'anosmie n'était pas présente. En effet le test au LHRH montre une sortie de FSH (delta 5,5 mUI/ml à partir d'un taux de base de 1 ou 3 mUI/ml et une réponse presque nulle de LH. Ce profil est observé chez les enfants au début de la puberté (JOB et coll 1975) (95), (REITER 1976) (158).

- dans l'ensemble, la réponse de FSH au LHRH est meilleure que celle de LH ; lorsque nous comparons le delta de réponse de FSH il est proche de celui des adultes mais inférieur à celui observé chez les enfants au début de la puberté. JOB et coll (1975) (95) et REITER (1976) (158) lors d'une perfusion de trois heures de 100 µg de LHRH trouvent une élévation de LH de $2,1 \pm 0,6$ à $6,4 \pm 1,5$ (mUI/ml de la deuxième IRP hMG) et de FSH $1,3 \pm 0,2$ à $5,7 \pm 1,0$ pour les garçons prépubères. Il est à noter que chez le garçon, l'élévation de FSH au début de la puberté est très inférieure à celle des filles.

3°) Le test au citrate de clomiphène.

Il est négatif lorsqu'il fut pratiqué, même lorsque la réponse au LHRH est explosive (obs. 2) ou normale. Ce résultat confirme bien l'atteinte supra-hypophysaire.

4°) La perfusion de LHRH intra veineuse. (200 µg/8h pendant 5 jours).

A la vue de ces résultats pour affirmer le diagnostic d'insuffisance gonadique d'origine supra hypophysaire, il fallait démontrer que l'hypophyse est simplement mise au repos par l'absence prolongée de LHRH. Nous avons donc pratiqué une perfusion de 200 µg de LHRH pendant 8 heures, 5 jours de suite afin de sensibiliser les cellules gonadotropes à LHRH.

Durant ces perfusions chez trois patients (obs. 4, 5, 6,), nous avons dosé aux temps 0,4 h. et 8 h. LH, FSH et testostérone.

- . chez le patient LEF... (obs. n°4), un début de réponse n'apparaît qu'au bout du 4° jour de perfusion et ne concerne que LH.
- . chez le patient PIE... (obs. n°5), l'élévation de LH apparaît dès le premier jour et semble efficace car la testostéronémie s'élève progressivement pour atteindre un taux élevé à 247,2 ng/100 ml à la fin de la perfusion du 5° jour.
- . chez le patient COI... (obs. n°6), l'élévation de LH est importante et progressive, mais elle ne s'accompagne d'aucun effet périphérique.

Ces résultats suggèrent une réactivité hypophysaire, même gonadique bien qu'elle soit incomplète.

5°) Le test au LHRH pratiqué après la perfusion. (figure 2 et 3).

Il montre :

- . une réponse de LH dans tous les cas. Cette réponse est normale dans 4 cas sur 5, si nous considérons le delta de réponse, mais le pic maximum de LH est très inférieur aux valeurs normales car les taux de départ de LH sont bas. Le profil de la réponse est aussi normal avec un maximum vers la 30°-45° minute. Il existe dans un cas une réponse explosive difficile à interpréter en l'absence de témoin.
- . une absence de modification de la réponse de FSH à LHRH. Tous les sujets répondent très mal. Les cellules gonadotropes sont-elles limitées pour synthétiser FSH ? LHRH est-il vraiment le seul facteur de libération de FSH ? Il est impossible de répondre à ces deux questions.

Lorsque nous comparons nos résultats à ceux de la littérature (Tableau VII, page 43), nous avons les mêmes résultats que YOSHIMOTO et coll (1975) (217) et que SNYDER et coll (1979) (183). Par contre nous ne retrouvons pas les deux réponses observées par DICKERMAN, qui utilisait des doses plus faibles. La faible libération de FSH est retrouvée par tous les auteurs.

Au terme de cette exploration de la fonction gonadotrope, nous pouvons dire que ces hypogonadismes hypogonadotrophiques sont dus à une atteinte supra hypophysaire (CLOMID négatif, présence d'une réactivité hypophysaire). Mais les cellules gonadotropes n'ont-elles pas perdu une partie de leur fonction à la suite d'une absence de LHRH ? Enfin, comme nous le verrons plus loin, les gonades réagissent normalement à l'hCG.

II - RESULTATS ET DISCUSSION DES TESTS AU LHRH INTRA-
NASAL RETARD : HOE 766 PRATIQUES CHEZ DES TEMOINS.

Ces résultats montrent :

- une réponse significative de LH chez tous les sujets dès la première heure qui persiste à la 4° heure,
- . avec la dose de 130 µg dans chaque narine.

	mUI/ml	moyenne	+ déviation standard
taux de base		15,8	6,7
1H		30	6,4
4H		30,4	7
Delta d'augmentation		22,8	6

- . avec la dose de 260 µg dans chaque narine, l'élévation de LH est encore plus importante.

1H	53,2	40
4H	52,8	44

La présence dans ce dernier cas d'une déviation standard si élevée est secondaire à l'absence de réponse d'un témoin à HOE 766. Ce témoin présentait une rhinopharyngite.

- une absence d'élévation de FSH quelquesoit la dose.
- une élévation significative de la testostérone plasmatique, avec des doses de 260 µg.

TESTO ng/100 ml	Temps (hrs)	LHRH 130 µg x 2	Test t apparié *	LHRH 130 µg dans chaque narine	Test t apparié *
	0	567 ± 202		545,6 ± 207	
	8h	650 ± 174	p < 0,05	694 ± 202	p < 0,01
	24h	660 ± 180	N.S.	647 ± 207	p < 0,05

*. significativité v.s. control.

Par contre pour des doses de 500 μ g, l'élévation n'est pas significative à cause d'un témoin qui ne répond pas.

Devant ces résultats, plusieurs commentaires peuvent être faits.

- . la réponse de LH est proportionnelle à la dose
- . l'absence d'élévation de FSH est surprenante. Plusieurs auteurs ont noté la faible élévation de FSH : lorsque LHRH est administré soit par voie intra nasale (GONZALES-BARCENA et coll 1976) (73), (WASS et coll 1979) (209), soit par voie orale (GONZALES-BARCENA et coll 1975) (72). Plusieurs hypothèses pourraient expliquer cette non réponse : les doses de LHRH parvenant à l'hypophyse sont-elles suffisantes pour provoquer la libération de FSH. En effet, comme nous l'avons déjà vu, l'analogue n'est capable d'entraîner une augmentation de FSH plasmatique qu'à partir d'une dose intra veineuse de 5 μ g (WIEGELMANN et coll 1976) (211). De plus dans la littérature, il faut toujours des doses supérieures de LHRH pour obtenir une sortie de FSH. Pour certains, ce serait un argument en faveur de l'existence d'un autre "FSH releasing factor". Cet analogue aurait-il perdu une partie de son potentiel FSH-RH ?

III - TRAITEMENT PAR LE LHRH RETARD : HOE 766.

A - PROTOCOLE.

- La dose de 346 µg/par pulvérisation donnée tous les deux jours est, comme nous l'avons vu, une dose modérée.

- L'emploi de HOE 766 un jour sur deux est secondaire à l'observation de WIEGELMANN et coll (1977) (213). Chez les hommes (5 par groupe âgés de 25 à 38 ans), en injectant en sous cutané 1,25 µg, 2,50 µg et 5 µg de cet analogue pendant 12 jours, ils font plusieurs constatations.

- L'injection tous les jours de 1,25 µg de HOE 766 ne modifie pas l'ampleur de la réponse de LH observée trois heures après l'injection mais diminue celle de FSH durant la deuxième semaine.

- Par contre, l'injection de 2,5 µg tous les jours diminue la réponse de LH et de FSH durant la deuxième semaine ; les réponses sont plus amples durant la première semaine.

- Si l'analogue est donné à la dose de 5 µg un jour sur deux, les modifications de l'ampleur des réponses n'existent plus. A la suite de cette étude nous avons décidé que le rythme des pulvérisations nasales serait un jour sur deux.

B - LES RESULTATS.

1°) Sur le plan clinique.

Durant les deux premiers mois, une amélioration subjective est notée chez un seul patient : augmentation des érections (observation n°4). L'effet est retrouvé à un degré moindre chez tous les patients et semble être dû à un effet placebo. En effet, le conditionnement psychologique lié à la mise en place d'un tel traitement semble être la cause principale de l'amélioration perçue par le patient plutôt qu'un effet réel du traitement. Par la suite devant l'absence d'amélioration, les patients revinrent sur leur première affirmation.

Sur le plan objectif, les testicules ont augmenté de volume durant les trois premiers mois du traitement. Ils ont pris 1 cm de longueur, cet effet est contemporain de l'élévation de la testostérone plasmatique, elle même secondaire à l'élévation de la LH plasmatique. L'absence de modification du volume testiculaire dans l'observation n°6 coïncide bien avec l'absence d'élévation de la testostérone. Mais dans tous les cas, ces modifications sont minimales, passagères et relatives lorsque nous connaissons la difficulté d'évaluer la grosseur d'un testicule et le risque de partialité de tout thérapeute.

Si nous admettons cet effet, il correspond bien aux premières modifications notées lors de la puberté (MARSCHALL et TANNER 1970) (125) : l'augmentation des testicules précède la modification de la pilosité pubienne.

L'observation n°3 est remarquable : le traitement par le LHRH retard intra nasal a entraîné la correction de l'ectopie testiculaire droite, bien que les taux de LH plasmatique n'aient pas dépassé 17 mUI/ml et que ceux de FSH soient restés indétectables. Cette efficacité de l'analogue sur l'ectopie testiculaire est à rapprocher de plusieurs essais thérapeutiques de cure des cryptorchidies par LHRH et ses analogues. En 1975, un travail de HAPP et coll (80) avait montré que l'application intra nasale de LHRH pendant deux à trois semaines avait permis la descente des testicules d'un grand nombre d'enfants atteints de cryptorchidie unilatérale ou bilatérale. ILLIG et coll (1978) (91) reprirent cette étude en double aveugle. L'instillation nasale pendant 4 semaines d'un spray de LHRH (6 fois/jour soit 1,2 mg/j) chez 46 enfants porteurs d'une cryptorchidie permit dans 38 % des cas une descente complète des testicules. Une amélioration de la position du testicule s'observa dans 28 % des enfants traités et dans 25 % des enfants contrôlés. Cette amélioration dans ces derniers cas pouvait s'expliquer par un meilleur relâchement de l'enfant lors du second examen. ILLIG souligne que le taux de succès semble indépendant de l'âge mais reste très lié à la position initiale du testicule : la descente complète a été observée dans 48 % des cas de testicules inguinaux contre 11 % des cas de testicules non palpés. PIRAZZOLI et coll (1978) (154) confirment les mêmes résultats qu'ILLIG en employant les mêmes doses. Ils ne notent aucune modification de la réponse de LH et de FSH à LHRH avant et après traitement : mais il faut souligner que la réponse à LHRH chez ces enfants âgés entre 5 et 11 ans est faible, car elle est de type impubère. Pour ces auteurs, l'intérêt d'une telle thérapeutique, n'entraînant aucune modification clinique et biologique contrairement au traitement par hCG, est certain.

En dehors de ces manifestations testiculaires les autres caractères sexuels secondaires (taille de la verge, pilosité, mue de la voix, etc...) sont restés identiques durant tout le traitement.

2°) Sur le plan biologique.

Il faut signaler que sur le plan méthodologique il est difficile de regrouper par des calculs statistiques les différents paramètres biologiques étudiés (LH, FSH et Testostérone). Nous préférons étudier l'évolution de ces paramètres pour chaque malade (figure 4). Comme nous le voyons sur cette figure l'évolution est identique dans les six cas.

- a) durant les trente premiers jours, tous répondent à l'analogie par une sortie de LH, mais de façon hétérogène. Chez trois d'entre eux (obs. 1, 2, 5) le taux plasmatique de LH, 3 heures après l'instillation de l'analogie, s'élève respectivement jusqu'à 72,124 et 39 mUI/ml. Pour les trois autres patients, l'élévation maximale de LH est faible et elle ne dépasse pas 20 mUI/ml.

Par contre l'analogie n'entraîne aucune sortie de FSH ; chez les trois patients qui répondent bien à l'analogie pour LH une légère élévation de FSH ne dépassant jamais 10 mUI/ml est observée durant la première semaine du traitement.

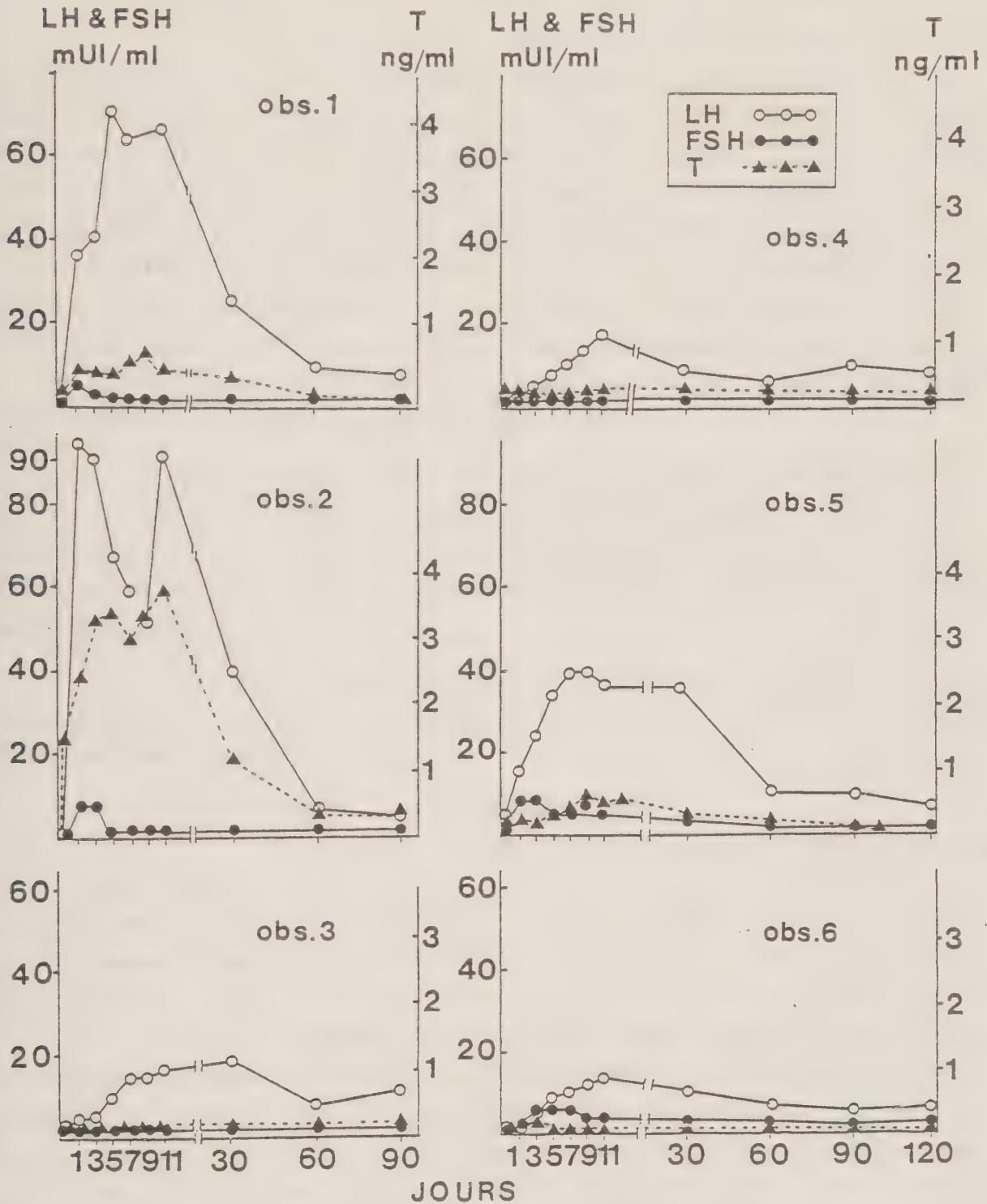
La testostérone ne s'élève à des taux d'homme adulte que dans un cas (obs. n°2). Dans deux autres cas, une légère élévation ne dépassant pas 100 ng/100 ml est observée (obs. 1 = réponse maximum 70,8 ng/100 ml ; obs. 5 = réponse maximale 61,7 ng/100 ml). Chez les trois autres sujets, dont les taux de LH s'élèvent peu, la testostérone ne bouge pas.

En somme durant le premier mois, il existe une très grande hétérogénéité dans les réponses au traitement par l'analogie.

- b) par contre à partir du premier mois, et même avant (obs. 1 et 2) l'effet de l'analogie s'estompe pour disparaître complètement à la fin du deuxième mois. Entre le soixantième et le 90° jour, l'hypophyse et le testicule ne répondent plus au traitement. Cette inefficacité n'est pas transitoire puisqu'elle persiste au delà du 90° jour lorsque le traitement est poursuivi 120 ou 150 jours.

Donc avec cet analogue, nous obtenons le contraire de ce que nous espérions ; à la place d'un effet positif sur la sécrétion hypophysaire et sur le développement des gonades, nous avons un effet opposé objectivé par la disparition de toute sécrétion hypophysaire et gonadique.

Fig.4 - Evolution de LH, FSH et de la testostérone lors d'un traitement par HOE 766 de six cas d'hypogonadisme hypogonadotrophique d'origine supra hypophysaire.



3°) Devenir de la fonction gonadotrope.

a) Disparition de la réactivité hypophysaire (figure 5).

Un nouveau test au LHRH (100 µg par voie intra veineuse) a été fait un mois, parfois deux et même quatre après l'arrêt du traitement par l'analogue HOE 766. Ce test objective l'absence totale de libération de LH et de FSH, et par conséquent de testostérone. Malgré ces résultats, il n'était pas possible d'affirmer une non réponse hypophysaire sauf dans le cas du patient LAV... (obs. 2). En effet ce patient répondait à un test au LHRH simple avant le début de tout traitement. C'est pour cette raison que chez deux patients (obs. 1 et 2), nous avons refait une perfusion de 5 jours suivant le même protocole que celui pratiqué avant tout traitement. Le test au LHRH pratiqué après cette perfusion est aussi de non réponse et confirmait donc une absence de réactivité hypophysaire à LHRH secondaire au traitement par HOE 766.

Pour les trois autres patients, il est difficile d'affirmer la même chose car pour des raisons diverses, en outre la contrainte d'une nouvelle hospitalisation de sept jours, un protocole différent fut pratiqué. Deux tests au LHRH successifs, l'un avec 100 µg, l'autre avec 500 µg furent réalisés. Ils ont montré aussi une absence de réponse.

Nous pouvons donc conclure que le traitement par le HOE 766 a conduit à la disparition de toute réactivité hypophysaire chez ces six patients atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique.

b) Le traitement par les gonadotrophines.

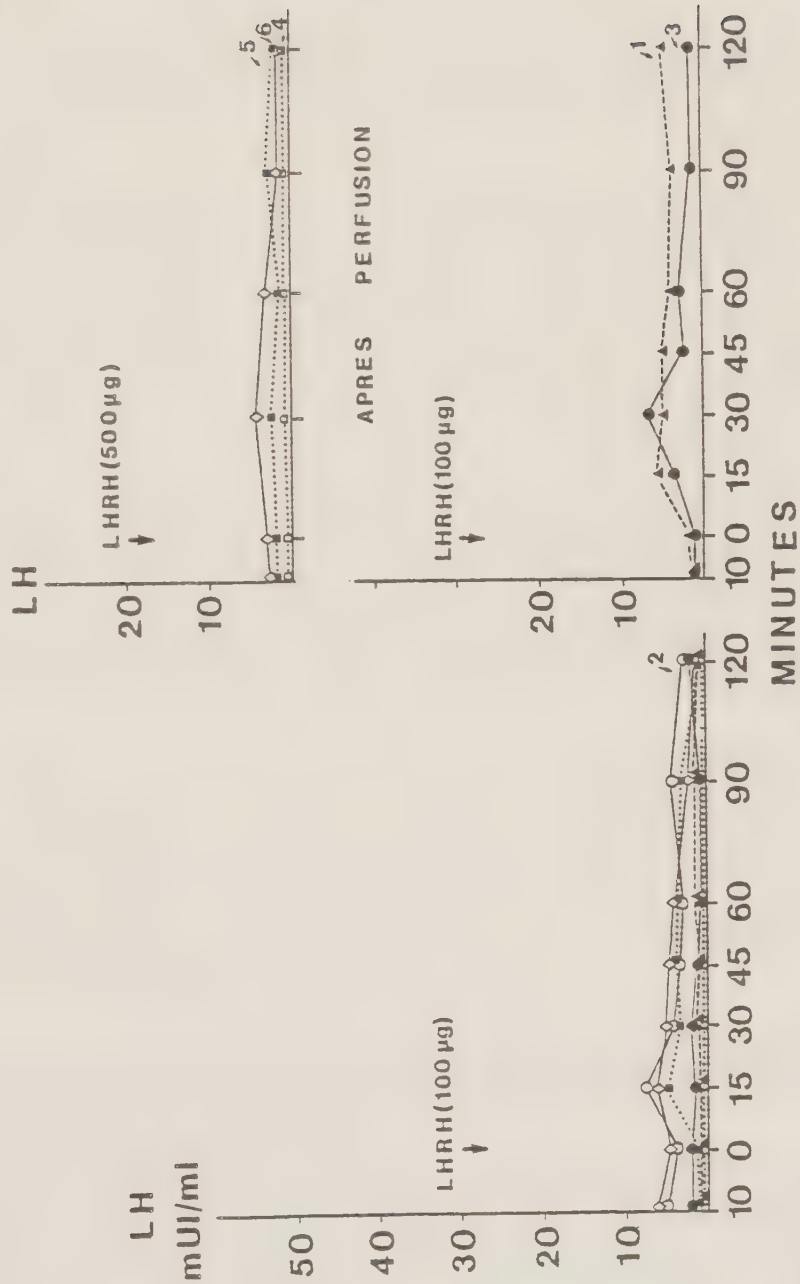
Il a permis de confirmer la présence d'un testicule endocrine normal; après 3 mois de traitement, les caractères sexuels se sont développés (verge, pilosité, apparition d'érections et d'éjaculations fréquentes). La taille, si l'âge osseux le permettait, et le poids ont progressé. L'élévation toujours haute entre 800 et 1300 ng/100 ml témoigne de cette bonne réactivité des cellules de Leydig. Par contre, l'augmentation des volumes testiculaires fut moins spectaculaire et resta modérée. L'étude de la spermatogenèse n'a pas été faite, car le traitement par l'hMG n'a pas été commencé. En effet la plupart des patients ne sont pas encore mariés. Le traitement par hMG ne sera entrepris dans un premier temps, que pour obtenir un volume testiculaire normal. Dans un second temps si un désir de paternité apparaît, un traitement par hMG + hCG sera poursuivi pendant plusieurs mois.

Figure 5 - Tests au LHRH pratiqués un ou plusieurs mois après un traitement au long cours par HOE 766 chez 8 hypogonadismes hypogonadotrophiques d'origine supra hypophysaire.

à Gauche : 1er test au LHRH (100 µg).

à Droite en haut : 2^e test au LHRH (500 µg) pratiqué immédiatement après le 1er test.

à Droite en bas : 2^e test au LHRH (100 µg) pratiqué après une perfusion de 200 µg/8h 5 jours consécutifs.



La tolérance du traitement fut bonne ; mais l'apparition d'une gynécomastie fut fréquente lorsque la dose d'hCG était de 15000 UI par semaine. Cette gynécomastie régressa facilement lorsqu'une dose plus faible d'hCG (10000 UI par semaine) fut instaurée.

c) Récupération de la réactivité hypophysaire.

Elle n'a pu être étudiée que de façon très incomplète. En effet, il est difficile d'obtenir de ces patients, qui venaient d'être très sollicités pendant plus d'un an et demi, d'arrêter leur traitement par hCG et de repratiquer de nouveaux examens.

Dans un premier temps, nous avons demandé au patient LAV... (obs. 2), qui répondait initialement de façon explosive au LHRH, d'arrêter son traitement par hCG. Un test au LHRH fut pratiqué quatre semaines plus tard. Il est redevenu normal. La réponse était aussi importante qu'avant le traitement. Donc après 15 mois d'arrêt de traitement, ce patient avait récupéré une réactivité hypophysaire normale.

Un second patient a pu être exploré. Après quatre semaines d'arrêt de l'hCG, un test au LHRH fut pratiqué chez le patient COI... (obs. 6) et il n'entraîna aucune libération de LH et de FSH. Mais après sept jours de traitement par 150 µg/jour de LHRH en sous cutané simulant la perfusion de 5 jours, le test au LHRH est sensiblement identique à celui pratiqué avant tout traitement après la perfusion.

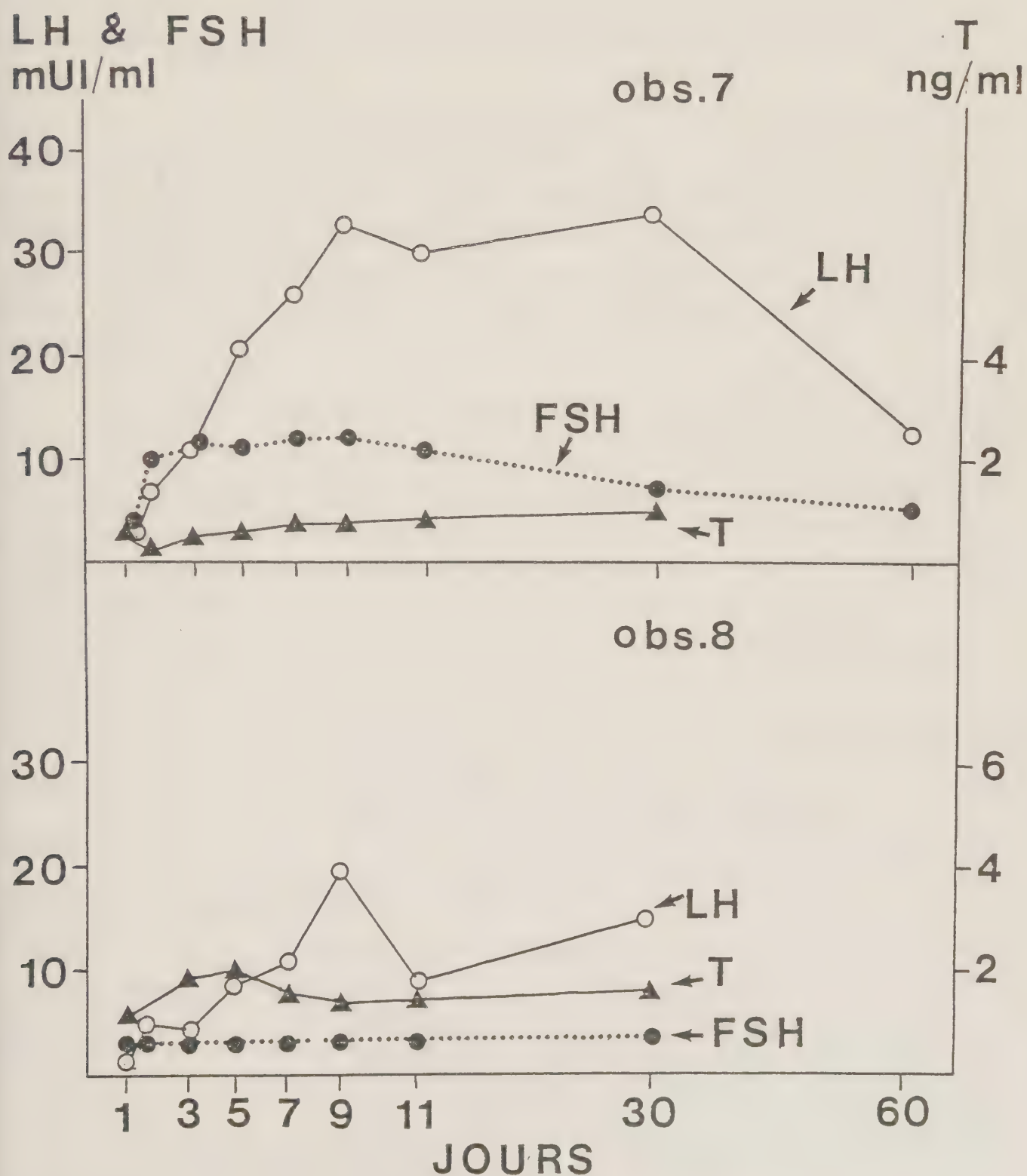
Donc après une période de non réponse provoquée par le traitement par HOE 766, l'hypophyse a récupéré sa capacité de répondre à LHRH. Le délai de récupération est impossible à préciser : il est au moins supérieur à 4 mois et inférieur à 15 mois. Entre ces deux dates, aucun test n'a pu être pratiqué car les patients suivaient un traitement par l'hCG.

4°) Résultats obtenus avec un protocole modifié du traitement par HOE 766. (voir figure 6).

- Devant l'absence d'effet de ce traitement par HOE 766 nous avons modifié le protocole en donnant des doses plus faibles (100 µg 1 jour sur 2). Le traitement est devenu séquentiel : traitement d'un ou deux mois suivi d'une fenêtre thérapeutique de 15 jours et reprise du traitement pendant 1 ou 2 mois.

- Dans les deux cas, nous observons lors du premier mois une réponse de LH (34 mUI/ml le 30° jour pour l'observation 7, 20 mUI/ml le 9° jour pour l'observation 8). Cette élévation de LH ne s'accompagne ni de modification clinique, ni d'élévation de la testostéronémie.

Fig. 6 - Evolution de LH, FSH et de la testostérone lors d'un traitement d'un ou deux mois par HOE 766 de deux cas d'hypogonadisme hypogonadotrophique d'origine supra hypophysaire.



- Le test au LHRH pratiqué après la 1ère période du traitement (après 2 mois pour l'observation 7, après un mois pour l'observation 8) montre une réponse faible pour l'observation 7 (maximum 11 mUI/ml pour LH) et une réponse nulle pour l'observation 8. Cet effet est particulièrement net pour l'observation 8, qui avait un test au LHRH normal avant le traitement. Un second test au LHRH, pratiqué après deux nouveaux mois de traitement par HOE 766 montre une absence de réponse (obs. 7).

- Un dernier point intéressant concerne la récupération incomplète de la réponse hypophysaire du patient DUP... (obs. 8) après un temps relativement court (2 mois et demi après l'arrêt du traitement). Cette réponse au LHRH prouve l'effet bénéfique des doses plus faibles et plus espacées d'HOE 766 sur la récupération des fonctions sécrétrices de cellules gonadotropes. Pour le patient BON..., (obs. 7), la récupération de la réactivité hypophysaire n'a pas encore été étudiée.

IV - DISCUSSION SUR L'EFFET PARADOXAL DE L'ANALOGUE DE LHRH : HOE 766.

Le point le plus surprenant est cet effet paradoxal de HOE 766. Cet analogue administré par voie nasale s'est avéré efficace pendant un mois sur la sortie de LH et à un degré moindre sur la production de testostérone. Puis ce produit devient inefficace. Plusieurs questions viennent à l'esprit pour essayer de comprendre cet effet.

- S'agit-il d'un effet propre de cet analogue ?
- Est-il dû à la dose employée et aux rythmes des pulvérisations ?
- De telles constatations se retrouvent-elles chez des gens en bonne santé ?
- Connaissons nous d'autres effets semblables ?

Cet ensemble de questions essaie de savoir si cet effet est spécifique, propre à l'analogue ou plutôt général.

Un deuxième groupe de questions cherchent à expliquer le mécanisme intime. Cet effet paradoxal

- implique-t-il l'apparition d'anticorps ?
- se passe-t-il au niveau hypophysaire ? Est-il dû à une absence de maturation de l'hypophyse, à une désensibilisation, à une action des stéroïdes sexuels par feed back, à un rétrocontrôle des gonadotrophines sur leur propre sécrétion ?

- se passe-t-il au niveau gonadique ?
- est-il la conjonction de plusieurs phénomènes associés ?

Toute la discussion, qui va suivre va essayer de répondre à ces questions. Dans un premier temps, nous exposerons l'ensemble des observations tirées de la littérature qui reproduisent le même effet paradoxal. Nous les diviserons en deux parties : celles provenant de l'expérimentation animale, et celles décrites chez l'homme. Dans un deuxième temps, nous discuterons à l'aide de ces observations les hypothèses les plus probables pour expliquer le ou les phénomènes que nous observons chez nos patients.

A - DONNEES DE LA LITTERATURE EN FAVEUR D'UN EFFET PARADOXAL DE LHRH ET DE SES ANALOGUES.

Toutes les observations décrites ci-dessous proviennent essentiellement de données de la littérature datant de moins de deux ans.

1°) Chez l'animal. (Tableau XI).

TCHOLAKIAN et coll (1978) (190) traitent pendant 40 jours des rats immatures âgés de 21 jours avec des doses journalières en sous cutané de 2 ng, 20 ng et 200 ng de (D-Leu⁶ Des Gly¹⁰ NH₂)LHRH. Ils observent avec 20 et 200 ng de l'analogue une diminution du poids de la prostate et des vésicules séminales, correspondant à une chute de la testostérone plasmatique et intra testiculaire. Par contre les testicules n'ont pas diminué de volume. Les taux de LH et de FSH sont élevés par rapport au contrôle (56,3 ± 12,8 v.s. 27,3 ± 3,4 ng/ml pour LH) 342,2 ± 22,1 ng/100 ml v.s. 252,3 ± 30,6.

SANDOW et coll (1977) (169) en traitant pendant 28 jours des rats adultes avec 5 ng et 50 ng/j de HOE 766 obtiennent une diminution du contenu de l'hypophyse en LH, de la testostérone plasmatique, du poids des vésicules séminales, et de la prostate, mais ils n'observent que de très minimes modifications histologiques de la spermatogenèse. Ils notent aussi une diminution de la prolactine qu'ils retrouvent aussi chez les rattes.

PELLETIER et coll (1978) (151) trouvent une atteinte de la spermatogenèse plus importante en traitant pendant 8 semaines avec des doses journalières en sous cutané de 100 ng de (D-Ala⁶ Des Gly¹⁰ NH₂)LHRH des rats adultes : ils observent une dégénérescence des tubes séminifères qui débute dès la première semaine de traitement. Les taux de LH et de FSH augmentent de façon significative après les 2° et 8° semaines, mais l'auteur ne donne pas les résultats. Par contre le taux de la testostérone plasmatique s'effondre.

TABLEAU XI- TRAITEMENT AU LONG COURS PAR LES ANALOGUES DE LHRH.
Résultats de la littérature obtenus chez l'animal.

AUTEURS	ANALOGUE	durée du traitement	DOSE	LH-FSH contenu hypophysaire	LH-FSH 24 h après	LH-FSH quelques heures après
JOHNSON (1976) (99)	D Leu ⁶ des Gly NH ¹⁰ ₂ LHRH	50 j	20-200 ng/j			↗ mais reste élevée par rapport au témoin
Mc RAE (1979) (133)	D Ala ⁶ des Gly ¹⁰	28 j	0,4 µg/j 0,08 µg/j	↗ ↗		↗ ↗
MAYNARD (1979) (130)	4 analogues	14 j	0,5 µg ; 5 µg 2 fois/semaine			1 h après LHRH ↗(+++) mais par rapport au 1er jour
TCHOLAKIAN (1978) (190)	D Leu ⁶ LHRH	40 j	20-200 ng/j		↗ de LH	↗
SANDOW (1977) (169)	HOE 766	28 j	5 50 ng/j	↗		
RIVIER (1979) (162)	D Trp ⁶ LHRH	0 7 j 1 j sur 2 1 j sur 3 1 j sur 4	0,1 10 µg		pas d'augmentation légère augmentation	disparition de la réponse (2 heures après)
CUSAN (1979) (40)	D Ala ⁶ des Gly NH ¹⁰ ₂ LHRH	12 semaines	0,1 µg 2 fois/semaine		↗ importante	
SANDOW (1978) (169)	HOE 766 rats castrés	28 j	50 ng fortes doses	↗	↗	

RIVIER et coll (1979) (162) ont vérifié de façon très minutieuse toutes ces observations chez des rats traités par des doses s'échelonnant entre 0,1 et 10 μg de (D-Trp⁶ Pro⁹ NET)LHRH et des doses de LHRH entre 0,1 et 10 mg. Ils confirment la chute de poids des testicules, des vésicules séminales et de la prostate. Les taux plasmatiques de la testostérone et de la prolactine s'effondrent.

Ceux de LH et de FSH, après 7 jours de traitement, diminuent, mais ils restent élevés par rapport aux témoins. De plus ces auteurs apportent quelques données supplémentaires :

- la progestérone s'élève
- la récupération de l'atteinte de la spermatogénèse et de l'atrophie des cellules de Leydig apparaît dès la première semaine qui suit l'arrêt du traitement et devient presque totale 4 semaines plus tard. Il en est de même pour les autres paramètres.
- l'analogue est inefficace chez les rats hypophysectomisés.
- en espaçant les doses d'injections, un jour sur deux, 1 jour sur 3, 1 jour sur 4, ils retrouvent les mêmes résultats ; mais après 14 jours de traitement, LH est indétectable lorsque des doses de 1 μg d'analogues sont données tous les jours un jour sur deux.
- enfin la réponse à une seconde injection de l'analogue (10 μg) est diminuée 72 heures plus tard, même si elle est faible. Le contenu hypophysaire en gonadotrophines est aussi abaissé.

AUCLAIR et coll (1977) (3) montrent une diminution des récepteurs des cellules de Leydig de rat à LH-hCG et à la prolactine, à la suite d'un traitement d'une semaine à raison de 3 injections journalières de 0,6 μg de (D-Leu⁶ Des Gly¹⁰ NH₂) LHRH éthylamide. La diminution des récepteurs atteint 80 % avec des doses élevées de 75 μg .

En 1979, CUSAN et AUCLAIR (40) confirment leurs résultats avec 100 ng de (D-Ala⁶ Des Gly¹⁰ NH₂) LHRH éthylamide donnés deux fois par semaine. Les diminutions des récepteurs persistent durant tous les traitements par LHRH. Par contre au bout de la 3^e semaine de traitement, la diminution des récepteurs induite par 10 UI d'hCG données 2 fois par semaine disparaît. Sous hCG, aucune modification des poids des vésicules séminales et de la prostate n'est notée. Sous l'analogue de LHRH, LH et FSH s'élèvent : pour LH augmentation progressive de 10 ng/ml jusqu'à 60 ng/ml, pour FSH de 270 ng/ml à 630 ng/ml à la 8^e semaine et à 800 ng/ml à la 12^e semaine.

Jusqu'à présent, la plupart des études montraient une atteinte gonadique; l'hypophyse semblait indemne : les taux de base de LH et de FSH restaient élevés, malgré l'existence d'une diminution de réponse hypophysaire à l'analogue et d'une diminution du contenu hypophysaire. SANDOW et coll (1978) (169) en employant des rats castrés montrent une atteinte hypophysaire. Avec un traitement de 28 jours avec de fortes doses d'analogues (50 ng/j en sous cutanée) de HOE 766 (les doses faibles chez le rat sont de 5 ng/j), ils obtiennent une diminution des taux plasmatiques de LH et de FSH dès le 7^e jour. Cette diminution devient significative respectivement les 14^e, 21^e et 28^e jours pour LH, les 7^e, 21^e et 28^e jours pour FSH. Une diminution de la prolactine est significative seulement le 7^e jour. Le contenu en LHRH ne varie pas.

A la vue de ces travaux, le traitement par les analogues de LHRH donne des effets néfastes et paradoxaux, alors qu'il était plus logique de s'attendre à un effet positif, car ces analogues étaient capables de stimuler la sécrétion de LH et de FSH in vivo chez les rats immatures et in vitro sur les cellules hypophysaires. Ces effets paradoxaux sur la spermatogenèse, sur les cellules de Leydig, sur la prostate et sur les vésicules séminales et à un degré moindre sur l'hypophyse ne sont pas propres aux rats males.

Chez la ratte immature, l'injection de (D-Leu⁶ des Gly¹⁰NH₂)LHRH éthylamide à des doses de 20-200 ng/j c'est-à-dire à des doses 100-1000 fois plus puissant que LHRH, durant 50 jours entraîne une inhibition de la croissance et de la maturation de l'ovaire, un retard dans l'ouverture du vagin, signe pubertaire chez la ratte et par conséquent l'absence d'apparition de cycle. Par contre les taux de LH et de FSH sont toujours élevés par rapport à ceux des témoins, mais diminuent : lors de la première injection, LH monte jusqu'à 200 ng/ml, lors de la 2^e injection, le taux ne dépasse pas 20 ng/ml et il se maintient tout au long de l'expérience au dessus des valeurs des témoins.

(JOHNSON et coll 1976) (99). Donc cet analogue entraîne un retard pubertaire. McRAE et VICKERY (1979) (133) chez des rattes retrouvent ces effets paradoxaux. En les traitant par le (D-Ala⁶ des Gly¹⁰NH₂)LHRH éthylamide (0,4 µg/j pendant 28 jours), ils observent une augmentation de LH plasmatique (173 ± 24 ng/ml v.s. control 34 ± 5), mais une diminution de contenu hypophysaire en LH. Par contre la progestérone plasmatique s'effondre et le poids de l'utérus diminue. Avec des doses de 0,08 µg/j, ils retrouvent l'augmentation de LH, mais le taux de progestérone ne diminue pas.

MAYNARD et NICHOLSON (1979) (130) en traitant des rattes pendant 14 jours avec 4 analogues trouvent le même résultats, mais ils notent une diminution de la réponse de LH et de FSH par rapport à la première injection ; mais LH et FSH restent élevées par rapport aux témoins.

Chez la ratte, d'autres effets ont été mis en évidence : ces analogues ont un rôle abortif et contraceptif. Cet effet dépend aussi de la dose, mais aussi du jour d'injection (CORBIN et coll 1975) (35), (BEATTIE et CORBIN 1977) (9), (HUMPHREY et coll 1978) (89). Le mécanisme d'action semble être le même que celui impliqué lors d'un traitement au long cours chez le rat mâle. La chute des stéroïdes, en particulier de la progestérone est secondaire soit à une sécrétion d'une forme inactive de LH, soit à une désensitivation de l'hypophyse ou du corps jaune gestationnel (RIVIER et coll 1979) (161). L'effet lutéolytique de ces analogues est aussi noté (JOHNSON et coll 1976) (99), (RIPPEL et JOHNSON 1976) (160), (CUSAN et coll 1979) (40), McRAE et coll 1979) (133).

Enfin signalons l'action antitumorale du (D-Leu⁶ des Gly¹⁰NH₂)LHRH éthylamide sur un adénocarcinome mammaire induit chez la ratte. Cet effet passe aussi par une inhibition des stéroïdes ovariens car l'ovariectomie entraîne comme l'analogue la régression de cette tumeur induite par le diméthylbenzanthracène. (JOHNSON et coll 1976) (98).

En somme, nous venons de voir que l'effet paradoxal inhibiteur de LHRH et de ses analogues n'est pas rare chez l'animal. Nous allons le retrouver aussi chez l'homme.

2°) Chez l'homme.

a) -chez l'homme normal

Chez 4 hommes normaux, âgés entre 32 et 39 ans, l'injection journalière de 5 µg d'HOE 766 en sous cutané pendant 17 semaines entraîne (BERGQUIST et coll 1979) (12) :

- . une diminution des taux de base de LH, FSH et Testostérone avant l'injection de LHRH. La récupération est rapide une semaine après l'arrêt du traitement.
- . une diminution importante de la réponse à l'analogue lors de la 6°, 12° et 17° semaine.
- . si un traitement discontinu est instauré (mais l'auteur ne précise pas le type de traitement), la réponse à 100 µg de LHRH persiste et est même augmenté.
- . aucune modification des taux de base de prolactine n'est notée.

SMITH et coll (1979) (182) pratiquent un test au LHRH 100 µg et un test au TRH (400 µg) avant et après 7 jours de traitement par 5 µg/j d'HOE 766 en sous cutané. Chez des hommes normaux il existe une diminution des taux de LH, de FSH et surtout de testostérone (1200-900 ng/100 ml → 600-300 ng/100 ml).

b) - Chez les hypogonadismes hypogonadotrophiques d'origine supra hypophysaire. (Tableau XII).

Comme nous l'avons vu au chapitre "Traitement des hypogonadismes hypogonadotrophiques", MORTIMER fut le premier à traiter les hypogonadismes hypogonadotrophiques par LHRH. Les 4 patients répondaient bien au traitement avec une sécrétion de FSH plus grande que celle de LH. La testostérone s'élevait et une spermatogenèse est apparue.

MANDELBAUM et coll (1976) (123) obtinrent aussi le même résultat chez l'un de leurs patients qui avait après 80 jours de traitement quelques spermatozoïdes dans son éjaculat. Par contre chez d'autres patients de MANDELBAUM et coll (1976) (123) et surtout chez celui de VANLOON et BROWN (1975) (205), le traitement devient inefficace par apparition d'anticorps. Ce traitement par LHRH s'avérait donc très prometteur mais il était très contraignant car il nécessitait au moins trois injections par jour. Devant l'avènement des analogues de LHRH à action plus puissante et plus prolongée, cet handicap semblait éloigné. D'où l'espérance d'un tel traitement par les analogues de LHRH. THARANDT et coll (1977) (192) traitent par le LHRH (3 fois 100 µg/jour) en sous cutané pendant 4 mois six patients présentant un hypogonadisme hypogonadotrophique et par un analogue le 6D Leu 10 Des gly Ethylamide LHRH (100 µg/j) 8 patients présentant un hypogonadisme hypogonadotrophique. Lors du traitement, des tests au LHRH 100 µg sont fait après un arrêt de 24 h du traitement à la 2, 4, 8, 12, et 16ème semaine chez les patients traités par LHRH et à la 1, 2, 4, 8ème semaine chez les patients traités par le LHRH retard.

Sous LHRH, le taux de LH s'élève modérément, celui de FSH ne bouge pas. Les taux de base de testostérone sont situés entre 55 et 190 ng/ml, ils s'élèvent après deux semaines de traitement à des taux situés à la limite inférieure des hommes pubères, puis chutent vers la 4ème semaine tout en restant élevés par rapport aux valeurs de base. Cliniquement la puberté débute mais se stabilise (Stade II - III de TANNER), le volume testiculaire augmente de 4 ml, la libido augmente aussi. Par contre sous le traitement par l'analogue, l'évolution est la même que dans notre série : une augmentation significative des pics et des aires de LH durant les 2 premières semaines est notée mais elle n'atteint

que le cinquième de celle observée chez les gens normaux. Après 4 semaines de traitement, les taux de LH plasmatique sont revenus aux valeurs de base ; FSH diminue dès le début et continuellement. Enfin la testostéronémie ne bouge pas. Il n'a pas été mis en évidence d'anticorps anti-analogue de LHRH.

JARAMILLO et coll (1978) (92) trouvent un résultat tout à fait opposé à ceux publiés dans la littérature. Avec de fortes doses de D-Trp⁶ LHRH (10 µg toutes les 8 heures en intra musculaire, pendant 90 jours), ils obtiennent une amélioration clinique : passage du stade pubertaire I au stade II et IV, le volume testiculaire augmente. A la biopsie des testicules, les cellules de Leydig et de Sertoli auraient augmenté, des spermatogonies seraient présentes. Malheureusement, nous n'avons aucune donnée biologique objective.

Récemment SMITH et coll (1979) (181) trouvent aussi un effet paradoxal d'HOE 766. En traitant 5 patients ayant un hypogonadisme hypogonadotrophique d'origine supra hypophysaire isolé et 4 autres patients ayant un craniopharyngiome par des doses variant entre 1,85 et 5 µg d'HOE 766 pendant 27-38 semaines, ils observent une chute de FSH dès la 1^o semaine et celles de LH et de la testostérone entre la 1^o et la 4^o semaine.

c) - Cas particuliers.

Enfin deux études sont à signaler car elles confirment les résultats précédents mais dans un autre contexte.

- le traitement d'hommes impuissants pendant 4 semaines avec LHRH en sous cutané (500 µg toutes les 8 heures) entraîne une diminution de réponse à LHRH par rapport à un traitement placebo. Par contre, la testostérone, la prolactine, la S.B.H. ("Sex Binding Protein") et l'oestradiol ne sont pas modifiés. (DAVIES et coll 1977) (41).
- chez six femmes âgées entre 19 et 27 ans, présentant une aménorrhée fonctionnelle, l'injection répétée matin et soir de 5 µg en intra veineux de HOE 766 produit dès le deuxième jour une diminution du pic maximum de réponse de LH et de FSH. Trois semaines après l'arrêt du traitement, le test au LHRH redevient normal chez deux patientes. L'auteur ne précise pas le devenir des 4 autres (HANKER 1978) (79a).

TABLEAU XII

TRAITEMENT AU LONG COURS PAR LE LHRH DES PATIENTS ATTEINTS
D'UN HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPHIQUE D'ORIGINE SUPRA HYPOPHYSIAIRE.

AUTEURS	PRODUIT	DOSE	VOIE	DUREE	RESULTATS
MORTIMER (1974) (141) 4 patients	LHRH	500 µg 3 fois/j	S.C.	41 à 50 semaines	4 FSH, LH, T : Normal 2 7,8 M spermatozoides 36,7 M 2 pas d'effet.
VAN LOON (1975) (205) 1 patient	LHRH	250 µg à 2 mg/j	S.C	52 semaines	Apparition d'anticorps à la fin du 4ème mois.
MANDELBAUM (1976) (123) 1 patient	LHRH	500 µg 2 à 3 fois/j			Apparition d'anticorps (6 % de liaison avec les protéines plasmatiques).
MANDELBAUM (1976) (123) 1 patient	LHRH	500 µg 2 fois/j		7 mois	FSH, LH, Testo ↗ quelques spermatozoides
KRABBE (1977) (11) 2 patients	LHRH	200 µg toutes les 8h.	S.C	4 semaines	FSH ↗, LH et Testo, ne bougent pas. Clinique : 0
THARANDT (1977) (192) 6 patients	LHRH	100 µg 3 fois/j	S.C	4 mois	Clinique - Stade I→II-III - Testicules ↗ LH, Testo : ↗ FSH : 0
THARANDT (1977) (192) 8 patients	6 D Leu 10 Des Gly EA LHRH	100 µg/j	S.C	8 semaines	Clinique : 0 LH, FSH : ↘ Testo : 0
JARAMILLO (1978) (92) 3 patients	D Trp ⁶ LHRH	10 µg toutes les 8h.	I.M.	90 jours	Clinique : +++ LH, FSH, Testo : dosage non faits Spermatogène : + sur biopsie.
SMITH (1979) (181) 5 patients	HOE 766	1,25 µg à 5 µg/j		27 à 38 semaines	Clinique : 0 LH, FSH, Testo : ↘

- chez 5 femmes ménopausées, l'analogue HOE 766 administré en sous cutané (5 µg/j) pendant 10 jours produit une diminution des taux de base de LH et FSH et aussi de la réponse des gonadotrophines (6 heures après l'administration de l'analogue). Aucune modification du taux d'Oestradiol n'a été noté. Ces résultats suggèrent un effet inhibiteur hypophysaire de l'analogue. (BERGQUIST et coll 1979) (12).

d) - Conclusion

Les résultats obtenus après un traitement au long cours par des analogues de LHRH chez l'homme montrent l'apparition rapide d'une inefficacité de ces analogues sur la sécrétion de LH et de FSH, qui apparaît très vite. Eliminons d'emblée la publication de JARAMILLO et coll (1978) (92), qui montre un effet positif de l'analogue D-Trp⁶ LHRH sur l'apparition de signes pubertaires et le développement de la lignée spermatique sur biopsie testiculaire. Mais aucune précision n'est faite sur les gonadotrophines, la testostérone et les déductions tirées de l'observation histologique sont contestables.

Dans les autres observations, le traitement est efficace durant les premières semaines. Cette efficacité se traduit soit par une élévation de LH quelques heures après l'injection de l'analogue comme dans nos observations, soit par l'élévation de LH lors d'un test au LHRH (THARANDT et coll 1977) (192). Par contre FSH s'élève rarement sous la stimulation par les analogues. La testostérone est corrélée avec les taux de LH. L'inefficacité apparaît rapidement dès le premier mois comme dans nos observations. Il est remarquable de constater que pas un seul auteur ne soit arrivé à confirmer les résultats de MORTIMER, aussi avec un traitement par LHRH (KRABBE 1977) (111) qu'avec un traitement par les analogues de LHRH. Seul MANDELBAUM a obtenu chez un malade le même résultat mais avec seulement quelques spermatozoïdes dans l'éjaculat. THARANDT aurait peut-être pu obtenir avec LHRH un résultat sur la spermatogenèse, si le traitement avait été poursuivi plus longtemps, car il faut au moins 74 jours pour le déroulement complet de la spermatogenèse (HELLER 1964) (83a).

B - HYPOTHESES

1°) Généralités.

a) L'effet paradoxal, que nous avons obtenu, n'est pas spécifique de l'analogue HOE 766. Nous le retrouverons avec les autres analogues aussi bien chez l'homme que chez l'animal :

Chez l'animal : - (D-Leu⁶ des Gly NH₂¹⁰) LHRH éthylamide. (JOHNSON et coll 1976) (99). (TCHOLAKIAN et coll 1978) (190). (AUCLAIR et coll 1977) (3).
 - (D-Ala⁶ des Gly NH₂¹⁰) LHRH éthylamide. (PELLETIER et coll 1978) (151). (CUSAN et coll 1979) (40). (McRAE et VICKERY 1979) (133).
 - (D-Trp⁶ des Gly NH₂¹⁰) LHRH éthylamide. (RIVIER et coll 1979) (162).
 - 4 AUTRES. (MAYNARD et NICHOLSON 1979) (130).

Chez l'homme : - (D-Leu⁶ des Gly NH₂¹⁰) LHRH éthylamide (THARANDT et coll 1977) (192).
 Dans la littérature, l'analogue le plus utilisé chez l'homme est celui que nous avons employé : le HOE 766.

b) Cet effet paradoxal n'est pas propre aux patients atteints d'un hypogonadisme hypogonadotrophique. En effet, nous retrouvons chez l'homme normal (BERGQUIST et coll 1979) (12), chez l'homme impuissant avec fonction gonadotrope sub-normale (DAVIES et coll 1977) (41) et chez les femmes ayant une aménorrhée fonctionnelle (HANKER et coll 1978) (79a). Chez l'animal, cet effet se produit aussi bien chez le rat immature que chez le rat adulte.

c) Problème de la dose et du rythme des injections.

La dose que nous avons employée, est faible (348 µg par voie intra nasale = 4 µg en sous cutané ou en intra musculaire) (FINK et coll 1974) (57). Nous avons obtenu le même résultat avec des doses plus faibles (100 µg tous les 2 jours). Ces doses sont comparables aux doses de 5 µg employées par BERGQUIST et coll (1979) (12), et par SMITH et coll (1979) (182).

Le rythme des injections est difficile à définir. WIEGELMANN et coll (1977) (213) ont montré un meilleur résultat lorsque le produit est donné tous les 2 jours. Chez l'homme, le rythme de l'administration du produit est journalier ou d'un jour sur deux. Chez l'animal, RIVIER et coll (1979) (162), trouvent le même résultat final lorsqu'ils donnent l'analogue tous les jours, un jour sur trois, et un jour sur quatre, avec la petite différence que les taux de LH sont moins abaissés lorsqu'ils donnent l'analogue un jour sur trois et un jour sur quatre.

Dans notre expérience, nous avons d'abord donné l'analogue un jour sur deux. Puis nous avons obtenu le même résultat lors d'un traitement séquentiel : un jour sur deux pendant deux mois, arrêt 15 jours, puis reprise 3 fois de la même séquence.

Comme nous l'avons vu l'analogue reste plus longtemps dans la région hypothalamo-hypophysaire (REEVES et coll 1977) (157) parce qu'il a la même affinité que LHRH pour son récepteur (PEDROGARCIA et coll 1977) (149) (SWIFT et CRIGHTON) (188), (HEBER et ODELL 1978) (83) et qu'il est moins vite dégradé par les enzymes hypophysaires (KOCH et coll 1974) (109) et (1977) (110) (GRIFFITH et KELLY 1979) (75) (CLAYTON et coll 1979) (33).

La conjonction de tous ces phénomènes conduit à une surstimulation hypophysaire. Comment vont réagir les cellules gonadotropes devant une telle stimulation ? Nous essayerons d'y répondre incomplètement plus loin.

d) Le mode d'administration de l'analogue.

La voie nasale est toujours sujette à un risque de malabsorption. Le traitement par la posthypophyse administrée par voie nasale entraînait souvent des rhinites allergiques, cause de l'inefficacité d'un tel traitement. Dans le cas du traitement par la voie intra nasale. Aucune rhinite n'a été constatée.

2°) Le mécanisme intime de cet effet paradoxal.

a) Formation d'anticorps anti LHRH retard.

Plusieurs arguments plaident en faveur d'un anticorps :

- en regardant la figure 4 , nous sommes frappés par l'apparition de l'inefficacité du traitement vers les 1° et 2° mois. L'impossibilité d'obtenir une réponse au LHRH un mois après l'arrêt du traitement, quelquefois deux mois (obs. n°3) et même quatre mois après (obs. n°2) soulève la possibilité de la persistance dans le plasma des patients d'un anticorps dirigé contre l'analogue et croissant avec LHRH.

- la récupération tardive de la réactivité hypophysaire à LHRH.

- des observations dans la littérature : un traitement par LHRH chez un homme de 49 ans (500 µg/j en sous cutané) après un résultat encourageant devient inefficace vers le 100° jour (VAN LOON et BROWN 1975) (205).

La chute de la testostérone coïncidait avec l'apparition dans le sérum du malade de protéines liant ^{125}I LHRH. BROWN et VAN LOON (1977) (24a) démontrèrent qu'il s'agissait d'un anticorps anti LHRH présent dans le sang du malade. Plusieurs critères furent retenus pour affirmer ce diagnostic :

- . diminution d'action de LHRH parallèle à l'augmentation de la liaison ^{125}I LHRH avec le sérum du malade.
- . ^{125}I LHRH lié était déplacé par LHRH froid.
- . la constante d'affinité et le titre étaient de l'ordre de ceux rencontrés avec les anticorps.
- . ^{125}I LHRH lié migre dans la région des gamma globulines lors d'une électrophorèse
- . les composants liant LHRH précipitent avec les anticorps anti IgG humains et non avec les anti IgM.

Un autre cas d'immunisation contre LHRH a été décrit par MANDELBAUM et coll (1976) (123).

Normalement la formation d'anticorps vis à vis d'une substance de petit poids moléculaire est obtenu après avoir couplé cette substance avec une protéine ou une substance de haut poids moléculaire. Mais certains auteurs ont noté l'apparition d'anticorps après l'injection intra dermique de petites molécules chez le lapin : après l'injection d'angiotensine libre (DIETRICH 1966) (50) et de LHRH libre (DERMODY et coll 1973) (48). Dans le cas de VAN LOON, l'une des explications possibles serait l'apparition d'une liaison de LHRH avec le tissu sous cutané qui aurait alors produit un complexe LHRH-haptène immunogène. De plus, l'exposition de l'antigène persiste plus longtemps lors d'une injection en sous cutanée que lors d'une injection intra veineuse ou lors d'une administration intra nasale.

Dans le cas de nos sept malades, plusieurs arguments sont contre l'apparition d'anticorps.

- pour un peptide aussi peu immunogène que LHRH, il serait surprenant que les sept patients produisent un anticorps.

- de plus dans la littérature, aucun anticorps anti analogues n'a été décrit.

- lors de l'apparition des effets paradoxaux de l'analogue, THARANDT n'a pas retrouvé d'anticorps ou du moins de liaison du plasma des malades à LHRH marqué.

Nous avons recherché sur tous les prélèvements pratiqués avant et lors du traitement si ces plasmas liaient LHRH et HOE 766 marqués à l'iode 125. Aucune liaison n'a été retrouvée chez nos six malades, ce qui élimine la présence d'anticorps.

b) Anomalie gonadique.

b-1) Désensitivation testiculaire.

A la suite d'une forte stimulation hormonale, la cellule cible devient réfractaire à une nouvelle stimulation par l'hormone : ce phénomène est appelé : désensitivation ou "down regulation" (revue générale, TELL, HAOUR et SAEZ 1978) (191) (CATT et coll 1979) (28) (BAXTER et FUNDER 1979) (8). Le mécanisme impliqué n'est pas encore complètement élucidé : diminution du nombre des récepteurs à l'hormone, anomalie dans le couplage c'est-à-dire l'étape permettant au récepteur qui vient de se lier à l'hormone d'activer l'adényl cyclase, anomalie située après l'AMP cyclique par exemple au niveau des protéinekinases ou des enzymes de la stéroïdogenèse dans les cellules de Leydig.

Une seule injection de LHRH chez le rat diminue le nombre des récepteurs testiculaires à LH et à FSH. Cette diminution est maximum 2 jours après l'injection de LHRH et retourne à la normale 3-4 jours plus tard. La dose qui donne l'inhibition maximale est 10 µg (CATT et coll 1979) (27).

Le traitement par les analogues de LHRH (2 à 3 injections par semaine) induit aussi une diminution des récepteurs (AUCLAIR et coll 1977) (3) (CUSAN et coll 1979) (40), qui persiste pendant tout le traitement contrairement au traitement par hCG. D'après CUSAN et coll (1979) l'épuisement de l'effet désensibilisant d'hCG sur les récepteurs testiculaires serait dû à des anticorps anti hCG.

Dans la plupart des expériences faites chez le rat, le taux plasmatique de LH reste élevé malgré une diminution progressive du pic maximal de stimulation. La diminution des vésicules et de la prostate peut être secondaire à une désensitivation des cellules de Leydig.

Chez nos patients présentant un hypogonadisme hypogonadotrophique, l'hypothèse d'une désensitivation périphérique est peu probable pour plusieurs raisons :

- le taux de LH, 3 heures après l'analogue, est égal ou inférieur à 20 mUI/ml dans trois cas sur 6 : ces taux sont-ils suffisants pour induire une désensitivation.

- l'augmentation de testostérone est étroitement parallèle à l'augmentation de LH dans le seul cas où la testostérone s'élève suffisamment (obs. n°2).

- les testicules répondent bien à l'hCG, alors qu'il persiste une non réponse à LHRH.

- surtout cette désensitivation périphérique n'explique pas l'absence de réactivité hypophysaire.

Donc cette désensitivation testiculaire ne peut pas expliquer l'épuisement hypophysaire. L'existence conjointe de cette désensitivation testiculaire ne peut pas être totalement écartée.

En effet, l'absence totale ou faible de la réponse gonadique à l'élévation modérée de LH serait peut-être due à une désensitivation périphérique. Il est impossible de le confirmer car nous n'avons pas les taux de testostérone aux différents temps 0 avant la pulvérisation de l'analogue. De plus la chute de testostérone n'est pas significative par rapport au taux de départ, car nous partons de taux très faibles chez les hypogonadismes hypogonadotrophiques.

Par contre dans l'expérience de THARANDT où l'augmentation de testostérone est élevée durant les deux premières semaines, nous pouvons nous demander si la chute de la testostérone durant les 3^e et 4^e semaines sans modification des taux de LH n'est pas un stigmate d'une désensitivation testiculaire.

b-2) Rôle des stéroïdes sexuels.

b-2-1) Maturation de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Classiquement, l'activité androgénique néo-natale des nouveau-nés de sexe masculin serait responsable de la maturation hypophysaire dans le sens masculin (BERTRAND et coll 1975) (14). Existe-t-elle chez les hypogonadismes hypogonadotrophiques ?

Actuellement il n'existe pas assez de recul pour le vérifier car les enfants qui ont eu un dosage de testostérone à la naissance ne sont pas encore à l'âge pubertaire.

L'étude de la fonction gonadotrope des hypogonadismes périphériques (TURNER, anorchidie) permet d'éliminer un retentissement sur la maturation hypothalamo-hypophysaire dû à une faible imprégnation androgénique de ces patients. En effet ils ont des taux élevés de LH et FSH et répondent bien au LHRH. (YEN et coll 1972) (216).

b-2-2) Feed back long.

Comme nous l'avons vu, les androgènes inhibent la sécrétion de LH au niveau hypothalamo-hypophysaire. Par contre, ils auraient du moins in vitro un effet positif sur FSH. Classiquement in vivo, de fortes doses d'androgènes inhibent la sécrétion hypophysaire de LH-FSH.

En plus, chez la femme la diminution de la réponse hypophysaire à LHRH lors d'injections répétées de LHRH toutes les huit heures correspondent à une augmentation parallèle de l'oestradiol plasmatique (DERICKS et coll 1977) (47), (ROMMLER et coll 1978) (164), (McNEIL et coll 1979) (132). La possibilité d'un feed back négatif des stéroïdes serait l'une des hypothèses de cette diminution de la réactivité hypophysaire.

Cette possibilité d'un freinage de LH et FSH par les androgènes est écartée, car dans nos observations le taux maximal de testostérone, en dehors de l'observation 2, (329 ng/100 ml), est très bas et ne dépasse pas 80 ng/100 ml.

Donc chez nos patients, l'action paradoxale du LHRH ne se situe pas à un niveau périphérique, mais au niveau hypophysaire. Mais la faible réponse gonadique au traitement par l'analogue de LHRH peut impliquer trois phénomènes :

- Une insuffisance de sécrétion de gonadotrophines.
- Une possible désensibilisation périphérique.
- Enfin une action directe du LHRH sur le testicule. Chez des rats hypophysectomisés, un traitement avec des analogues de LHRH entraîne une diminution du poids des testicules, des récepteurs à hCG et de la stéroïdogénèse induite par hCG (HSUEH et coll 1979) (88). Avec un autre analogue (D-Trp⁶) LHRH, ARIMURA et coll (1979) (2) retrouvent le même effet direct, mais le poids des testicules reste inchangé. In vitro, les cellules de la granulosa mis en culture sécrètent sous stimulation par FSH de la progestérone et des oestrogènes. Des analogues de LHRH inhibent cette action de FSH (HSUEH et coll 1979) (87). Ultérieurement, nous nous proposons d'étudier l'action de l'analogue HOE 766 sur des cellules de Leydig de porc en culture primaire, afin de montrer cet effet direct sur le testicule in vitro.

c) LE MECANISME est HYPOPHYSAIRE.

c-1) PREUVES.

Cet effet est sûrement d'origine hypophysaire chez nos patients pour plusieurs raisons :

- l'absence de réactivité hypophysaire s'observe dès le premier mois de traitement. La baisse de LH est contemporaine de celle de la testostérone.
- l'hypophyse, un à quatre mois après l'arrêt du traitement, ne répond pas à une stimulation au LHRH soit aigue, soit prolongée lors d'une perfusion.

Dans la littérature chez l'homme, tous les auteurs retrouvent ce même épuisement hypophysaire. Il en est de même aussi chez les femmes ménopausées, qui représentent un modèle physiopathologique intéressant pour étudier la fonction gonadotrope sans être gêné par la réponse périphérique gonadique (BERGQUIST et coll 1979) (13).

Chez l'animal, l'atteinte hypophysaire est aussi retrouvée, mais pas dans tous les cas. Avec le même analogue, HOE 766, SANDOW et coll (1978) (169) retrouvent la même inefficacité du traitement chez des rats castrés, donc chez un modèle permettant d'éliminer toute origine périphérique. Au bout de 7 jours de traitement, une diminution de LH et de FSH est observée 24 heures après la dernière injection. LH et FSH intra pituitaires diminuent aussi, mais de façon significative qu'à partir du 28^e jour. Chez des rats non castrés, SANDOW et coll (1977) (168) retrouvent une diminution intra pituitaire, mais ils ne précisent pas s'ils obtiennent une diminution des taux plasmatiques de LH et de FSH. RIVIER et coll (1979) (162) notent aussi une diminution progressive de la réponse en LH, FSH plasmatiques deux heures après l'injection de l'analogue; MAYNARD et NICHOLSON (1979) (130) confirment l'atteinte hypophysaire. De plus tous les auteurs qui ont dosé le contenu hypophysaire en LH et FSH trouvent une diminution lors du traitement au long cours par un analogue (McRAE et VICKERY 1979) (133) (SANDOW et coll 1977) (169) (1978) (169).

c-2) Le mécanisme intime.

Il peut agir :

- Feed back court

Certains auteurs ont décrit l'existence d'un feed back court c'est-à-dire LH et FSH inhibent la sécrétion de LHRH. Dans le cas des hypogonadismes hypogonadotrophiques d'origine supra hypophysaire, ce rétrocontrôle n'existe pas

car il existe un déficit en LHRH. Par conséquent cette hypothèse est écartée.

- Mort des cellules gonadotropes.

Est-ce qu'une stimulation répétée de fortes doses d'une hormone peut entraîner une mort cellulaire ? Aucune observation n'existe dans la littérature à ce sujet. Par contre in vitro, une forte dose d'hormone peut précipiter une mort cellulaire lors de cultures primaires. C'est le cas de fortes doses d'hCG sur les cellules de Leydig de porc en culture primaire. Dans le cas de nos hypogonadismes hypogonadotropes cette hypothèse ne peut être retenue car la réponse au LHRH réapparaît (obs 2 et 6)?

- Epuisement est à rejeter pour les mêmes raisons.

Nous pouvons émettre l'hypothèse que l'acquisition des capacités de synthèse de LH dépend de la présence de LHRH. En l'absence de celui-ci, l'équipement enzymatique ne se constitue que partiellement. Et une surstimulation dévoile très vite ses capacités.

- La désensitivation.

L'explication la plus probable de cette non réponse des cellules gonadotropes à LHRH semble plutôt un phénomène presque ubiquitaire de défense d'une cellule cible vis à vis d'injections répétées et de doses élevées de son hormone : c'est, comme nous venons de le voir le phénomène de DESENSITIVATION, une sorte d'autodéfense de la cellule.

Des preuves in vivo sont apportées par la diminution de LH et de FSH à des injections répétées de LHRH autant chez l'animal (MAYNARD et NICHOLSON 1979) (130), (RIVIER et coll 1979) (162) (JOHNSON et coll 1976) (99) que chez l'homme (ROMMLER et coll 1978) (164) (BERGQUIST et coll 1979) (12) (SMITH et coll 1979) (182).

Mais aucun auteur n'a pu mettre en évidence in vitro une diminution du nombre des récepteurs à LHRH et une diminution de réponse à des injections répétées et rapprochées de LHRH sur des cultures d'hypophyse. Il s'agit essentiellement d'un problème technologique : en effet les cellules gonadotropes ne représentent que 5 % des cellules hypophysaires, d'où la difficulté de mettre en évidence une liaison spécifique de LHRH avec ses récepteurs.

Le seul fait surprenant s'il s'agit d'une désensitivation, est le délai très long nécessaire pour récupérer une réactivité hypophysaire. Ce délai d'au moins quatre mois pourrait être secondaire à l'hypoplasie de cellules gonadotropes, conséquence de déficit en LHRH présent chez nos patients.

Est ce que le traitement par les hCG en permettant une sécrétion gonadique intervient dans cette récupération tardive ? Nous pouvons nous poser la question, car chez les 2 malades qui ont récupéré une réactivité hypophysaire à LHRH, cette récupération est survenue après un traitement de six mois par les hCG. Mais l'observation 8 permet d'écarter partiellement cette hypothèse et d'invoquer plutôt les doses et la durée du traitement. En effet ce patient, DUP..., répond à LHRH seulement 2 mois et demi après l'arrêt du traitement par HOE 766 et sans avoir reçu d'hCG. Les doses plus faibles (100 µg à chaque pulvérisation) et plus espacées sont vraisemblablement la cause de cette récupération relativement plus rapide.

Comme nous venons de le voir la désensitivation dépend de la DOSE et du RYTHME des injections de l'hormone. Lorsque nous observons les résultats obtenus chez l'animal, il existe des discordances que nous ne retrouvons pas chez l'homme. Certains auteurs ne trouvent pas de désensitivation hypophysaire au contraire ils obtiennent une augmentation persistante de la sécrétion des gonadotrophines. D'autres observent cette désensitivation. En étudiant ces résultats discordants sur le tableau récapitulatif, (tableau XI), nous pouvons en déduire plusieurs données intéressantes, qui concernent la dose et le rythme des injections.

LA DOSE, elle intervient, mais il est très difficile de comparer les doses des différents analogues. SANDOW et coll (1977) (169) trouvent une désensitivation aussi bien avec des doses faibles (5 µg) qu'avec des doses fortes (50 µg). Mais RIVIER et coll (1979) (162) observent une diminution progressive de la réponse en LH et FSH 2 heures après l'injection de l'analogue après 7 jours de traitement. Cette diminution est dose-dépendante (0,1 à 10 µg).

LE RYTHME, intervient aussi. Les auteurs qui n'observent pas de désensitivation sont ceux qui espacent le plus leurs doses. L'espacement des doses évite la diminution de LH et de FSH 24 h après l'injection de l'analogue (RIVIER et coll 1979) (162). CUSAN et coll (1979) (40) observent une montée progressive des taux plasmatiques de LH pendant 12 semaines en administrant 0,1 µg de D-Ala⁶ des Gly¹⁰ NH¹⁰₂ LHRH éthylamide seulement deux fois par semaine.

CONCLUSION.

1°) Au terme de toutes ces discussions, le phénomène observé chez les huit cas d'hypogonadismes hypogonadotrophiques montre que le traitement actuel par les analogues de LHRH avec les doses employées et la fréquence des injections conduit à un échec. La formation d'anticorps, une désensitivation périphérique gonadique, un rôle éventuel des stéroïdes sexuels semblent éliminées. Nous sommes obligées de retenir une cause hypophysaire, en particulier une désensitivation sans pouvoir le démontrer. La cause de cette désensitivation pourra être élucidée, si avec un profil thérapeutique tiré des conclusions apportées par notre étude et à la lumière des données de la littérature, nous pouvons obtenir un résultat positif. Il faut employer des doses plus faibles et plus espacées (1 ou 2 fois par semaine).

A la vue de ces résultats très récents et encourageants :

- . ceux de MARSCHALL et KECH (1979) (125a), qui perfusent des doses minimales de LHRH toutes les 2 heures pendant 7 jours afin de reproduire le rythme pulsatif de la sécrétion de LHRH.
- . ceux de JACOBSON et coll (1979) (91a), qui à l'aide d'une pompe en injectant du LHRH en sous cutané toutes les heures durant la nuit (500 µg par nuit) pendant 10 nuits consécutives obtiennent une augmentation progressive de l'excrétion urinaire des gonadotrophines, une augmentation de FSH et une libération pulsative de LH conduisant à une élévation de la testostéronémie et à une sécrétion biphasique de LH.

Nous pouvons proposer aussi l'injection nocturne de préférence de faibles doses d'analogue ou plutôt de LHRH à l'aide d'une pompe afin de reproduire une sécrétion de LHRH le plus physiologique et donc pulsatif. Mais ces auteurs n'ont fait qu'un traitement à court terme, un traitement à long terme s'avère nécessaire. Peut-être arriverons nous à obtenir une sécrétion hypophysaire de gonadotrophines, mais à ce moment se posera un deuxième problème : celui de la désensitivation testiculaire.

2°) Le deuxième point intéressant qui se dégage de notre étude est l'orientation actuelle de la notion d'analogues de LHRH.

Dans un premier temps, devant les études in vitro sur les cellules hypophysaires et in vivo sur les rats immatures, les analogues permettaient d'obtenir une sécrétion plus importante et plus prolongée en test aigu de gonadotrophines. Parfois ils induisaient une ovulation.

Actuellement, les analogues s'avèrent être de très bons anti LHRH.

Chez l'homme, ils entraînent :

- une diminution de la spermatogenèse,
- une désensitivation périphérique,
- une diminution de la réactivité de cellules gonadotropes.

Chez la femme :

- ils empêchent l'ovulation s'ils sont donnés à un moment inadéquat du cycle,
- ils produisent une lutéolyse par un phénomène de désensitivation du corps jaune.

Chez l'animal en plus des effets déjà cités :

- ils ont un effet antitumoral,
- ils ont un effet abortif.

CONCLUSIONS.

1°)- Ce travail rapporte les résultats de traitements prolongés 3 à 5 mois, par un analogue de LHRH administré par voie nasale (HOE 766) chez 8 patients atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique d'origine supra-hypophysaire.

2°)- L'évolution a été homogène chez les 8 malades : 6 d'entre eux ont été traités par des doses journalières de 348 µg (un jour sur deux) pendant 3 à 5 mois, et deux d'entre eux ont été traités par des doses plus faibles et plus espacées (100 µg un jour sur deux pendant un mois, arrêt du traitement pendant 15 jours, et poursuite de ce traitement séquentiel).

a) - Dans une première période de un mois, une élévation importante de LH a été obtenue (entre 93 mUI/ml et 20 mUI/ml) avec une élévation beaucoup plus modérée de Testostérone (maximum 371 ng/100 ml) mais sans traduction clinique.

b) La période suivante de 2 à 5 mois se caractérise par un retour de LH aux valeurs basales malgré la poursuite des pulvérisations.

c) - Après l'arrêt du traitement les stimulations itératives par LHRH ont été menées sur une période de 1 à 4 mois. Elles se sont avérées dans tous les cas inefficaces.

d) - Le traitement par hCG pendant 6 mois obtient le résultat attendu.

e) - Chez trois malades explorés après l'arrêt du traitement par hCG, la réactivité hypophysaire à LHRH a été trouvée normale.

3°)- Ces résultats sont donc apparemment paradoxaux. Ils ne répondent pas aux objectifs thérapeutiques ni aux résultats obtenus initialement par MORTIMER avec LHRH (500 µg 3 fois par jour pendant 50 semaines), mais corroborent les faits observés avec d'autres analogues. Nous avons éliminé plusieurs hypothèses :

C O N C L U S I O N S

- Formation d'anticorps anti analogue ou anti LHRH, désensibilisation périphérique gonadique, rôle éventuel des stéroïdes sexuels, perte des capacités de synthèses.

Nous nous proposons comme explication une désensitisation temporaire dépendant de la stimulation permanente et non pulsatile des cellules gonadotropes.

Le Président de la Thèse,

Professeur R. MORNEX

Vu, le Doyen de la Faculté de
Médecine Alexis Carrel,

Vu et Permis d'Imprimer
LYON, le **5 FEV. 1980**

Le Président de l'Université
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales,

Professeur R. MORNEX

Professeur D. GERMAIN

- BIBLIOGRAPHIE -

- BIBLIOGRAPHIE -

1. ANTAKI A., SOMMA M., WYMAN H. and VAN CAMPEHOUT J.

Hypothalamic pituitary function in the olfacto genital syndrome.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1974, 38, 1083-1089.

2. ARIMURA A., SERAFINI P., TALBOT S. and SCHALLY A.V.

Reduction of testicular luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptors by (D-Trp⁶)-luteinizing hormone releasing hormone in hypophysectomized rats.

Biochem. Biophys. Res. Commun., 1979, 90, 687-693.

3. AUCLAIR C., KELLY P.A., LABRIE F., COY D.H. and SCHALLY A.V.

Inhibition of testicular luteinizing hormone receptor level by treatment with a potent luteinizing hormone releasing hormone agonist or human chorionic gonadotropin.

Biochem. Biophys. Res. Commun., 1977, 76, 855-862.

4. AZHAR S., REEL J.R., PASTUSHOK C.A. and MENON K.M.

LH biosynthesis and secretion in rat anterior-pituitary cell cultures : stimulation of LH glycosylation and secretion by GnRH and an agonistic analogue and blockade by an antagonistic analogue.

Biochem. Biophys. Res. Commun., 1978, 80, 659-666.

5. BALDWIN D.M., RAMIREZ V.D. and SAWYER C.H.

Pituitary responsiveness to L.R.H. in short-term ovariectomized rat.
Biol. Reprod., 1975, 13, 535-540.

6. BARDIN C.W., ROSE G.T. and RIFKIND D.B.

Studies of the pituitary-leydig cell axis in young men with hypogonadotropic hypogonadism and hyposmia. Comparison with normal men, prepuberal boys and hypopituitary patients.

J. Clin. Invest., 1969, 48, 2046-2056.

7. BARRACLOUGH C.A. and GORSKI K.A.

Evidence that the hypothalamus is responsible for androgen-induced sterility in the female rat.

Endocrinology, 1961, 68, 68-79.

8. BAXTER J.D. and FUNDER J.W.

Hormone receptors.

N. Engl. J. Med., 1979, 301, 1149-1161.

9. BEATTIE C.W. and CORBIN A.

Pre and post coital contraceptive activity of LHRH in the rat.

Biol. Reprod., 1977, 16, 333-339.

10. BELCHETZ P.E., PLANT T.M., NAKAI Y., KEOGH E.J. and KNOBIL E.

Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone.

Science, 1978, 202, 631-

11. BERCOVICI J.P., BERTHOU F., CAROFF J. et DARRAGONT.

Hypogonadisme hypogonadotrophique. Réactivité hypophysaire et testiculaire. Réceptivité aux androgènes.

Nouv. Press. Méd., 1978, 7, 903-911.

12. BERGQUIST C., NILLIUS S.J., BERGH T., SKARIN G. and WIDE L.

Inhibitory effects on gonadotrophin secretion and gonadal function in men during chronic treatment with a potent stimulatory luteinizing hormone releasing hormone analogues.

Acta Endocrinol., 1979, 91, 601-608.

13. BERGQUIST C., NILLIUS S.J. and WIDE L.

Reduced gonadotropin secretion in post menopausal women during treatment with a stimulatory LRH analogue.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1979, 49, 472-474.

14. BERTRAND J.A., FOREST M.G. et DE PERETTI E.

La fonction gonadotrope du foetus, du nourrisson et de l'adolescent dans "La Fonction Gonadotrope" Masson et Cie éd, Paris, 1975, p 91-113.

15. BETEND B.

Contribution à l'étude de l'hypogonadisme hypogonadotrophique masculin idiopathique.

Thèse, 1973, LYON.

16. BLAKE C.A.

Stimulation of the proestrous luteinizing hormone (LH) surge after infusion of LH-releasing hormone in phenobarbitalblocked rats.

Endocrinology, 1976, 98, 451-460.

17. BLANK M.S., PANERI A.E. and FRIESEN H.C.

Opioid peptides modulate luteinizing hormone secretion during sexual maturation.

Science, 1979, 203, 1129-1130.

18. BLASK D.E. and NODELMAN J.L.

Antigonadotrophic and prolactin inhibitory effects of melatonin in anosmic male rats.

Neuroendocrinology, 1979, 29, 406-412.

19. BOYAR R.M.

The effect of clomiphene citrate in anosmic hypogonadotrophism.

Ann. Int. Med., 1969, 71, 1127-1131.

20. BOYAR R.M., KATZ J., FINKELSTEIN S., KAPEN S., WEINER H., WEITZMAN E.D. and HELLMAN L.

Anorexia nervosa : immaturity of the 24 hour luteinizing hormone secretory pattern.

N. Engl. J. Med., 1974, 291, 861-885.

21. BOYAR R.M., WU R.H.K., KAPEN S., HELLMAN L., WEITZMAN E.D. and FINKELSTEIN J.W.

Clinical and laboratory heterogeneity in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1976, 63, 1268-1275.

22. BREMMER W.J. and PAULSEN C.A.

Two pools of luteinizing hormone in the human pituitary : evidence from constant administration of luteinizing hormone releasing hormone.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1974, 39, 811-815.

23. BREMMER W.J., FERNANDO N.N. and PAULSEN C.A.

The effect of luteinizing hormone releasing hormone in hypogonadotrophic eunuchoidism.

Acta Endocrinol., 1977, 86, 1-14.

24. BRICAIRE H., FRANCHIMONT P., LUTON J.P., VALCKE J.C. et CHARBONNEL B.

Action du citrate de clomiphène sur les taux plasmatiques de FSH et LH dans quatre cas d'hypogonadisme avec hyposmie ou anosmie.

Ann. Endocrinol., 1972, 33, 622-628.

- 24a. BROWN G.T., VAN LOON G.R. and HUMMEL B.C.W.

Characteristics of antibody produced during chronic treatment with LHRH.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1977, 44, 784-790.

25. BURGUS R., BUTCHER M., AMOSS M., LING N., MONAHAN M., RIVIER J., FELLON S.R., BLACHWELL R., VALE W. and GUILLEMIN R.

Primary structure of the hypothalamic luteinizing hormone-releasing factor (L.R.F.) of ovine origin.

Proc. Natl. Acad. Sci., 1972, 69, 278-282.

26. CARMEL P.W., ARAKI S. and FERIN M.

Pituitary stalk portal blood collection in rhesus monkeys : evidence for pulsative release of gonadotropin-releasing hormone (GnRH).

Endocrinology, 1976, 99, 243-248.

27. CATT K.J., BAUKAL A.J., DAVIES T.F. and DUFAU M.L.

Luteinizing hormone releasing hormone induced regulation of gonadotropin and prolactin receptors in the rat testis.

Endocrinology, 1979, 104, 1725.

28. CATT K.J., HARWOOD J.P., AGUILERA G. and DUFAU M.L.

Hormonal regulation of peptide receptors and target cell response.

Nature, 1979, 280, 109-116.

29. CHANG J.K., STEVERTISSON H., BOGENTOFT G., CURRIE B.L. and FOLKERS K.

Activity of a new synthetic tetrapeptide in hypothalamic luteinizing and follicle stimulating releasing hormone assays systems.

Biochem. Biophys. Res. Commun., 1971, 44, 414-421.

30. CHOWDHURY M., STEINBERGER A. and STEINBERGER E.

Inhibition of de novo synthesis of FSH by the sertoli cell factor (S.C.F.).

Endocrinology, 1979, 103, 644-647.

31. CICERO T.J., SCHAINKER B.A. and MEYER E.R.

Endogenous opioids participate in the regulation of the hypothalamic-pituitary-luteinizing hormone axis and testosterone negative feedback control of luteinizing hormone.

Endocrinology, 1979, 104, 1286-1291.

32. CLAUSTRAT B., DAVID L., PLAUCHU H., LEBACQ E. et FRANCOIS R.

Fréquence des anticorps antigonadotrophines dans les hypogonadismes d'origine centrale.

Ann. Endocrinol., 1975, 36, 337.

33. CLAYTON R.N., SHAKESPEAIR R.A., DUNCAN J.A. and MARSHALL J.C., with appendix by MUNSON P.J. and RODBARD D.

Radio-iodinated non degradable gonadotropin-releasing hormone analogs : new probes for the investigation of pituitary gonadotropin releasing hormone receptors.

Endocrinology, 1979, 105, 1369-1376.

34. COEN C.W. and MACKINNON. P.C.B.

Serotonin involvement in the control of phasic luteinizing hormone release in the rat. Evidence for a critical period.

J. Endocrinol., 1979, 82, 105-114.

35. CORBIN A. and BEATTIE C.W.

Post-coital contraceptive and uterotrophic effects of luteinizing hormone releasing hormone.

Endocr. Res. Commun., 1975, 1, 1-23.

36. COY D.H., VILCHEZ-MARTINEZ J.A., and COY E.J.

A peptide inhibitor of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH).

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1973, 37, 331-333.

37. COY D.H., COY E.J., SCHALLY A.V., VILCHEZ-MARTINEZ J., HIROTSU Y. and ARIMURA A.

Synthesis and biological properties of (D-Ala⁶ Des Gly NH₂¹⁰) LHRH ethylamide, a peptide with greatly enhanced LH - and FSH - releasing activity.

Biochem. Biophys. Res. Commun., 1974, 57, 335-340.

38. COY D.H., VILCHEZ-MARTINEZ J.A., COY E.J., NISHI N., ARIMURA A. and SCHALLY A.V.

Polyfluoroalkylamine derivatives of luteinizing hormone releasing hormone.

Biochemistry -USA-, 1975, 14, 1848-1851.

39. COY D.H. and SCHALLY A.V.

Gonadotrophin releasing hormone analogues.

Ann. Clin. Res., 1978, 10, 139-144.

40. CUSAN L., AUCLAIR C., BELAGER A., FERLAND L., KELLY P.A., SEGUIN C. and LABRIE F.

Inhibitory effects of long term treatment with a luteinizing hormone releasing hormone agonist on the pituitary-gonadal axis in male and female rats.

Endocrinology, 1979, 104, 1369-1376.

41. DAVIES T.F., GOMEZ-PAN A., WATSON M.J., MOUNTJOY C.Q., HANKER J.P., BESSER G.M. and HALL R.

Reduced gonadotrophin response to releasing hormone after chronic administration to impotent men.

Clin. Endocrinol., 1977, 6, 213-218.

42. DEBERLUK L., KHAR A. and JUTISZ M.

Effects of gonadal steroids and cycloheximide on the release of gonadotrophins by rat pituitary cells in culture.

J. Endocrinol., 1978, 77, 409-415.

43. DEERY D.J. and JONES S.L.

Effects of hypothalamic extracts, neurotransmitters and synthetic hypothalamic releasing hormones on adenylyl cyclase activity in the lobes of the pituitary of the dog fish.

J. Endocrinol., 1975, 64, 49-57.

44. DE GENNES J.L., TURPIN G., DE GROUHY J. et PIALOUX P.

Etude clinique, biologique, histologique et génétique du syndrome de DE MORSIER (hypogonadisme hypogonadotrophique avec anosmie).

Ann. Endocrinol., 1970, 31, 841-861.

45. DE LANGE W.E., SNOEP M.C. and DOORENBOS H.

The effect of LHRH infusion on serum LH, FSH and testosterone in boys with advanced puberty and hypogonadotrophic hypogonadism.

Acta Endocrinol., 1978, 89, 209-216.

46. DE MORSIER G. et GAUTHIER G.

La dysplasie olfacto-génitale.

Pathol. Biol., 1963, 11, 1267-1272.

47. DERICKS-TAN J.S.E., HAMMER E. and TAUBERT H.D.

The effect of D-Ser (TBU)⁶ LHRH EA¹⁰ upon gonadotropin release in normally cyclic woman.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1977, 45, 597-599.

48. DERMODY W.C., BECVAR E.A., WINDSOR B.L. and REEL J.R.

Radioimmunoassay of luteinizing hormone releasing factor (L.R.F.).

Fed. Proc., 1973, 32, abstract 239, p153.

49. DICKERMANN Z., PRAGER-LEVIN R. and LARON Z.

The effect of repeated injection of synthetic luteinizing hormone and follicle stimulating hormone in young hypogonadotrophic hypogonadal patients.

Fertil. and Steril., 1976, 27, 162-166.

50. DIETRICH F.M.

Immunogenicity of synthetic angiotensin II.

Int. Arch. Allergy, 1966, 30, 497-503.

51. DROSDOWSKY M.A.

Effets des androgènes sur le testicule dans "Les Androgènes"

Ed. Masson et Cie, 1979, pp45-55.

52. EPSTEIN Y., LUNENFELD B. and KRAIEM Z.

The effects of testosterone and its 5 alpha-reduced metabolites on pituitary responsiveness to gonadotrophin-releasing hormone (GnRH).
Acta Endocrinol., 1977, 86, 720-732.

54. FAIMAN C., HOFFMAN D.L., RYAN R.J. and ALBERT A.

The "fertile eunuch" syndrome : demonstration of isolated luteinizing hormone deficiency by radioimmunoassay technique.
Mayo Clin. Proc., 1968, 43, 661-667.

55. FAUCONNIER J.P., TEUWISSEN B. and THOMAS K.

Rate of disappearance in plasma of synthetic LHRH intravenously injected in man.
Gynecol. Obstet. Invest., 1978, 9, 229-237.

56. FEVRE Michèle.

L'hormone hypothalamique commandant la libération de l'hormone luteinisante hypophysaire(LHRH).
Thèse, 1976, Lyon.

57. FINK G., GENNSER G., LIEDHOLM P., THORELL J. and MULDER J.

Comparison of plasma levels of luteinizing hormone releasing hormone in men after intravenous or intranasal administration.
J. Endocrinol., 1974, 63, 351-360.

58. FINK G.

Neuroendocrine control of gonadotropin secretion.
Brit. Med. J., 1979, 35, 155-160.

59. FRANCHIMONT P., VALCKE J.C., SCHELLENS A.M.C., DEMOULIN A. et LEGROS J.J.

Action du LHRH sur le taux des gonadotrophines dans différentes affections endocriniennes.
Ann. Endocrinol., 1983, 34, 491-501.

60. FRANCHIMONT F. et VALCKE J.C.

La fonction gonadotrope chez l'adulte, dans "La Fonction Gonadotrope",
Masson et Cie éd. Paris, 1975, pp 139-155.

61. FRANCHIMONT P., CHARI S. and DEMOULIN A.

Hypothalamus-pituitary testis action.
J. Reprod. Fert. 1975. 44, 335-350.

62. FUCHS S.; LUNDANES E., LEBAN J., FOLKERS K. and BOWERS C.

On the existence and separation of the follicle stimulating hormone
releasing hormone from the luteinizing hormone releasing hormone.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 1979, 88, 92-96.

63. FUJINO M., KOBAYASHI S., OBAYASHI M., FUKUDA T., SHINAGAWA S., YAMAKAZI I. and
NAKAGAMI R.

Synthesis and biological activities of analogs of luteinizing hormone
releasing hormone (LH-RH).
Biochem. Biophys. Res. Commun., 1972, 49, 698-705.

64. FUJINO M., YAMAZAKI I., KOBAYASHI S., FUKUDA T., SHINAGAWA S., NAKAYAMA R.,
WHITE W.F. and RIPPEL R.H.

Some analogs of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) having
intense ovulation inducing activity.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 1974, 57, 1248-1256.

65. FUJINO M., FUKUDA T., SHINAGAWA S., KOBAYASHI S., YAMAKAZI I., NAKAYAMA R.,
SEELY J., WHITE W.F., and RIPPEL R.H.

Synthetic analogs of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH)
substituted in position 6 and 10.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 1974, 60, 406-413.

66. GAUTIER D., GRATEAU P., KAMALODINE T., RAMIARA J.P. et FROMANTIN M.

Troubles de l'olfaction et hypogonadisme. Limites et frontières du syndrome de DE MORSIER (à propos de 33 observations).

Méd. et Armées, 1975, 3, 199-216.

67. GAUTRAY J.P. et SCHIRAR A.

Intégration générale de la fonction gonadotrope. Dans,

"La Fonction Gonadotrope", Masson et Cie éd., paris, 1975, pp 55-90.

68. GAYRAL M.N., MILLET D., MANDELBAUM J., SERFATY D. et NETTER A.

Hypogonadisme hypogonadotrope masculin. Succès du traitement de la stérilité par hMG + hCG.

Ann. Endocrinol., 1975, 36, 227-241.

69. GEIGER R., KONIG W., WISSMNA H., GEISIN K. and ENZMANN F.

Synthesis and characterization of a dcapeptide harring LHRH-, FSH-RH activity.

Biochem. Biophys. Res. Commun., 1971, 45, 767-770.

71. GONZALEZ-BARCENA D., KASTIN A.J., SCHALCH D.S., BERMUDEZ J.A., LEE D., ARIMURA A., RUELAS J., ZEPEDA I. and SCHALLY A.V.

Synthetic LH releasing hormone (LH-RH) administered to normal men by different routes.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1973, 37, 481-484.

72. GONZALEZ-BARCENA D., CLINTON MILLER M., COY D.H., ESCALANTE-HERRERA A., KASTIN A.J., SCHALCH D.S. and SCHALLY A.V.

Stimulation of luteinizing hormone (LH) release after oral administration of an analogue of LH releasing hormone.

Lancet, 1975, 2, 1126-1127.

73. GONZALEZ-BARCENA D., KASTIN A.J., SCHALCH D.S., COY D.H. and SCHALLY A.V.

Prolonged elevation of luteinizing hormone (LH) after intra nasal administration on an analog of LH releasing hormone.

Fert. Steril., 1976, 27, 1246-1249.

74. GONZALEZ-BARCENA D., KASTIN A.J., COY D.H., NIKOLICS K. and SCHALLY A.V.

Suppression of gonadotropin release in man by an inhibitory analogue of LH-releasing hormone.

Lancet, 1977, 2, 997-998.

75. GRIFFITHS E.G. and KELLY J.A.

Mechanisms of inactivation of hypothalamic regulatory hormones.

Mol. Cell. Endocrinol., 1979, 14, 3-18.

76. GRUMBACH H.

Etude sur le mécanisme de la puberté humaine. dans,

"Actualités gynécologiques", Masson et Cie éd. Paris, 1973, pp 69-82.

77. GUINET P.

Le syndrome olfacto-génital.

Revue du Praticien, 1976, 26, 2457-2463.

78. GUITELMAN A., MANCINI A., VARGAS C., ROZADOS R., DUJOVNE A., LEBAS L.,
APARICIO N.J., COY D.H. and SCHALLY A.V.

Correlation between luteinizing hormone responses to luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) and to D-Leu⁶ LHRH ethylamide in patients with hypothalamus pituitary disease.

Fert. Steril., 1976, 27, 1154-1157.

79. HAMILTON C.R., SCULLY R.E. and KLIMAN B.

Hypogonadotropinism in Prader-Willi syndrome : induction of puberty and spermatogenesis by clomiphène citrate.

Ann. J. Med., 1972, 52, 322-329.

- 79a. HANKER J.P., BOHNET H.G., MUHLENSTEDT D., NONACK G. and SCHNEIDER H.P.G.

Gonadotrophin release during chronic administration of D-Ser (TBU)⁶ LHRH EA in fonctionnal amenorrhoea.

Acta Endocrinol., 1978, 89, 625-631.

80. HAPP J., KOLLMANN F., KRANCHL C., NEUBAUER M. and BEYER J.

Intranasal GnRH therapy of maldescended testis.

Hormone Metab. Res., 1975, 7, 440-441.

81. HASHIMOTO T., MIYAI K., ONISHI T., MATSUMOTO K. and KUMAHARA Y.

Comparison of short and long term treatment with synthetic LH releasing hormone and clomiphene citrate in hypothalamic hypogonadism.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1975, 41, 905-910.

82. HEATH M., SCANLON M.F., MORA B., SNOW M.H., GOMEZ-PAN A., WATSON M.S., MULLIGAN F. and HALL R.

The pituitary gonadal response to the gonadotrophin releasing hormone analogue D-Ser (TBU)⁶-Des Gly¹⁰ LHRH éthylamide in normal men.

Clin. Endocrinol., 1979, 10, 297-303.

83. HEBER D. and ODELL W.D.

Pituitary receptor binding activity of active, inactive, superactive and inhibitory analogs of gonadotropin releasing hormone.

Biochem. Biophys. Res. Commun., 1978, 82, 67-73.

84. HELLER C.G. and CLERMONT Y.

Kinetics of the germinal epithelium in man.

Recent. Prog. Horm. Res., 1964, 20, 545-575.

85. HOFF J.D., LASLEY B.L. and Yen S.S.C.

Functional relationship between priming and releasing actions of luteinizing hormone releasing hormone.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1979, 49, 8-11.

86. HSUEH A.J.W., ERICKSON G.F. and YEN S.S.C.

Sensitivation of pituitary cells to luteinizing hormone releasing hormone by clomiphene citrate in vitro.

Nature, 1978, 273, 57-59.

87. HSUEH A.J.W., ERICKSON G.F. and YEN S.S.C.

Sensitizing effect of estrogens and catechol estrogen on cultured pituitary cells to luteinizing hormone releasing hormone. Its antagonism by progestins.

Endocrinology, 1979, 104, 807-813.

- 87a. HSUEH A.J.W. and ERICKSON G.R.

Extrapituitary action of gonadotropin-releasing hormone : direct inhibition of ovarian steroidogenesis.

Science, 1979, 204, 854-855.

88. HSUEH A.J.W. and ERICKSON G.F.

Extrapituitary inhibition of testicular function by luteinizing hormone releasing hormone.

Nature, 1979, 281, 66-67.

89. HUMPHREY R.R., WINDSOR B.L., JONES D.C., REEL J.R. and EDGREN R.A.

The effects of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) in pregnant rats II-Prenidatory effects and delayed parturition.

Biol. Reprod., 1978, 19, 84-91.

90. IEIRI T., CHEN H.T. and MEITES J.

Effects of morphine and naloxone on serum levels of luteinizing hormone and prolactin in prepubertal male and female rats.

Neuroendocrinology, 1979, 29, 288-292.

91. ILLIG R., KOLLMANN F., BORKENSTEIN M., KUBER W., EXNER G.U., KELLERER K., LUNGLMAYR L. and PRADER A.

Treatment of cryptorchidism by intranasal synthetic luteinizing releasing hormone.

Lancet, 1977, 2, 518-519.

- 91a. JACOBSON R.I., SEYLER L.E., TAMBORLANE W.V., GERTNER J.M. and GENEL M.

Pulsatile subcutaneous nocturnal administration of GnRH by portable infusion pump in hypogonadotropic hypogonadism : initiation of gonadotropin responsiveness.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1979, 49, 652-654.

92. JARAMILLO C., CHARRO-ADALGO A.L., PEREZ-INFANTE V., OBANZA E.B., IGLESIAS F.L., FERNANDEZ-CRUZ A., COY D.H. and SCHALLY A.V.

Clinical studies with D-Trp⁶ LH releasing hormone in men with hypogonadotropic hypogonadism.

Fert. Steril., 1978, 30, 430-435.

93. JEWELEWICZ R., DYRENFURTH I., WARREN M. and VANDE WIELE R.L.

Clinical studies with gonadotropin releasing hormone.

BULL. N. Y. Acad. Med., 1974, 50, 1097-1119.

94. JOB J.C., GARNIER P.E., CHAUSSAIN J.L., BINET. E., RIVAILLE P. and MILHAUD G.

Effects of synthetic luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) on serum gonadotropins (LH and FSH) in normal children and adults.

Rev. Europ. Et. Clin. Biol.- 1972, 17, 411-414.

95. JOB J.C., CHAUSSAIN J.L., GARNIER P.E., TOUBLANC J.E. et CAN LORBE P.

Exploration de la fonction gonadotrope chez l'enfant dans ,

"La Fonction Gonadotrope", Masson et Cie éd., Paris, 1975, pp117-137.

96. JOB J.C., CHAUSSAIN J.L., GARNIER P., GENDREL D., ROGER M., SCHOLLER R., VASSAL J. et CANLORBE P.

Exploration des sécrétions d'androgènes avant et pendant la puberté dans, -Les Androgènes" Masson et Cie éd., 1979, pp129-144.

97. JOHNSEN S.G.

Maintenance of spermatogenesis induced by hMG treatment by means of continuous hCG treatment in hypogonadotropic men.

Acta Endocrinol., 1978, 89, 763-769.

98. JOHNSON E.S., SEELY J.H., WHITE W.F. and DE SOMBRE E.R.

Endocrine-dependent rat mammary tumor regression : use of a gonadotropin releasing hormone analog.

Science, 1976, 194, 329-330.

99. JOHNSON E.S., GENDRICH R.L. and WHITE W.F.

Delay of puberty and inhibition of reproductive processes in the rat by a gonadotropin-releasing hormone agonist analog.

Fert. Steril., 1976, 27, 853-860.

100. JOSEPH-BRAVO P., LOUDES C., CHARLI J.L. and KORDON C.

Subcellular distribution of brain peptidases degrading luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) and thyrotropin releasing hormone (TRH).

Brain Res., 1979, 166, 321-330.

101. JUDD S.J., RIGG L.A. and YEN S.S.C.

The effects of ovariectomy and estrogen treatment on the dopamine inhibition of gonadotropin and prolactin release.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1979, 49, 182-184.

102. JULIEN R.

La dysplasie olfacto génitale ou syndrome de KALLMAN et de DE MORSIER.

Revue générale à propos de cinq observations.

Thèse, 1973, LYON.

103. KALLMAN F., SCHONFELD W.A. and BARRERA S.E.

The genetic aspects of primary eunuchoidism.

Amer. J. Ment. Defic., 1944, 48, 203-236.

104. KASTIN A.J., GUAL C. and SCHALLY A.V.

Clinical experience with hypothalamic releasing hormones, II-Luteinizing hormone releasing hormone and other hypophysiotrophic releasing hormones.

Recent. Prog. Horm. Res., 1972, 28, 201-227.

105. KASTIN A.J., SCHALLY A.V., GONZALEZ-BARCENA D., COY D.H., MILLER M.C., PORIAS H. and SCHALCH D.S.

Clinical comparison of natural LH-RH, synthetic LH-RH and two analogues of LH-RH.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1974, 38, 801-804.

106. KAWAKAMI M. and HIGUCHI T.

Effects of active and passive immunization with LH-RH on gonadotrophin secretion and reproductive function in female rats.

Acta Endocrinol., 1979, 91, 616-628.

107. KHAR A., DEBELJUK L. and JUTISZ M.

Biosynthesis of gonadotropins by rat pituitary cells in culture and in pituitary homogenates : effect of gonadotropin releasing hormone.

Mol. Cell. Endocrinol., 1978, 12, 53-65.

108. KLEY H.K., WIEGELMANN W., WIESCHLAG E., SOLBACH H.G., ZIMMERMANN H. and KRUSDEMPEL H.L.

Lh, FSH and testosterone in plasma following LH-RH infusion : a combined test for pituitary and Leydig cell function.

Acta Endocrinol., 1974, 75, 417-427.

109. KOCH Y., BARAM T., CHOBSIENG P. and FRIDKIN M.

Enzymatic degradation of luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) by hypothalamic tissue.

Biochem. Biophys. Res. Commun., 1974, 61, 95-103.

110. KOCH Y., BARAM T., HAZUM E. and FRIDKIN M.

Resistance to enzymic degradation of LH-RH analogues possessing increased biological activity.

Biochem. Biophys. Res. Commun., 1977, 74, 488-491.

- 110a. KONIG W., SANDOW J. and GEIGER R.

Structure-function relationships of LH-RH/FSH-RH in "Peptides Chemistry structure and biology", eds. R. WALTER and J. MAIEN HOFER.

Ann. Sci. Publ. Inc., USA, 1975, pp883-903.

111. KRABBE S. and SKAKKEBAER N.E.

Gonadotropin-releasing hormone (LH-RH) and human chorionic gonadotropin in the treatment of two boys with hypogonadotrophic hypogonadism.

Acta Paediatr. Scand., 1977, 66, 361-365.

112. KREY L.C., BUTLER W.R. and KNOBIL E.

Surgical disconnection of the medial basal hypothalamus and pituitary function in the rhesus monkey : I - Gonadotropin secretion.

Endocrinology, 1975, 96, 1073-1087.

113. KRULICH L.

Central neurotransmitters and the secretion of prolactin, GH, LH, and TSH.

Ann. Rev. Physiol., 1979, 41, 603-615.

114. KUHL H., KAPLAN H.G. and TAUBERT H.D.

Die Wirkung eines neuen analogs des LH-RH, D-Ser (TBU)⁶ LHRH EA¹⁰ auf die gonadotropin-Friesetzung bei Männern.

Dtsch. Med. Wochr., 1976, 101, 361-366.

115. LABRIE F., DROVIN J., FERLAND L., LAGACE L., BEAULIEU M., DE LEAN A., KELLY P.A., CARON M.G. and RAYMOND N.

Mechanism of action on hypothalamic hormones with anterior pituitary gland and specific modulation of their activity by sex steroids and thyroid hormones.

Recent. Prog. Horm. Res., 1979, 34, 25-93.

116. LACHELIN G.C.L., LEBLANC H. and YEN S.S.C.

The inhibitory effect of dopamine agonists on LH release in women.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1977, 44, 728-732.

117. LASLEY B.L., WANG C.F. and YEN S.S.C.

The effects of estrogen and progesterone on the functional capacity of the gonadotrophs.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1975, 41, 820-826.

118. LEGAN S.J., GAY V.L. and MIDGLEY A.R.

LH release following steroid administration in ovariectomized rats.
Endocrinology, 1973, 93, 781-785.

119. LE MARQUAND H.S.

Congenital hypogonadotrophic hypogonadism in five members of a family, three brothers and two sisters.
Proc. Roy. Soc. Med., 1954, 47, 442-444.

120. LING N. and VALE N.

Analogs of luteinizing hormone releasing factor (L.R.F.) Synthesis and biological activity of (N α -Me) Leu⁷ LRF.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 1975, 63, 801-806.

121. LIU T.C. and JACKSON G.L.

Comparison of the biosynthesis and release of luteinizing hormone by rat pituitaries in vitro in response to gonadotropin-releasing hormone analogs.
Endocrinology, 1979, 104, 962-966.

122. LORAS B. et ROCLE B.

Activité gonadotrope de cultures d'hypophyses.
1°) Rats mâles adultes.
Ann. Endocrinol., 1979, 40, 111-120.

123. MANDELBAUM J., GAYRAL M.N. et PIETTE F.

Immunisation contre la LHRH de synthèse utilisée à titre thérapeutique en administration prolongée.
Nouv. Presse Méd., 1976, 5, 2256.

124. MARKS N. and STERN F.

Enzymatic mechanisms for the inactivation of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH).
Biochem. Biophys. Res. Commun., 1974, 61, 1458-1463.

125. MARSHALL W.A. and TANNER J.M.

Variations in the pattern of pubertal changes in boys.
Arch. Dis. Child., 1970, 45, 13-23.

- 125a. MARSHALL J.C. and KELCH R.P.

Low dose pulsatile gonadotropin-releasing hormone in anorexia nervosa :
a model of human pubertal development.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1979, 49, 712-718.

126. MARTIN J.E. and SATTLER C.

Developmental loss of the acute inhibitory effect of melatonin on the
in vitro pituitary luteinizing hormone and follicle stimulating hormone
responses to luteinizing hormone releasing hormone.
Endocrinology, 1979, 105, 1007-1012.

127. MARYNICK S.P., LORIAUX D.L., SHERINS R.J., PITA J.C. and LIPSETT M.B.

Evidence that testosterone can suppress pituitary gonadotropin secretion
independently of peripheral aromatization.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1979, 49, 396-398.

128. MATSUO H., BABA Y., NAIR R.M.G., ARIMURA A. and SCHALLY A.V.

Structure of the porcine LH- and FSH-releasing hormone.I- Proposed amino
acid sequence.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 1971, 43, 1374-1439.

129. MATSUO H., ARIMURA A., NAIR R.M.G. and SCHALLY A.V.

Synthesis of the porcine LH and FSH releasing hormone by the solid phase
method.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 1971, 45, 822-827.

130. MAYNARD P.V. and NICHOLSON R.I.

Effects of high doses of a series of new luteinizing hormone releasing
hormone analogues in intact female rats.
Brit. J. Cancer., 1979, 39, 274-279.

131. Mc CANN S.M. and MOSS R.L.

Putative neurotransmitters involved in discharging gonadotropin-releasing neurohormones and the action of LH-releasing hormone on the C.N.S.
Life Sci., 1975, 16, 833-852.

132. Mc NEIL L.W., Mc KENNA T.J., LACROIX A., BENVENISTE R. and RABINONITZ D.

Seventy two hours infusions of LHRH in normal men : gonadotropin and testicular steroid responses.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1979, 49, 149-151.

133. Mc RAE G. and VICKERY B.

Effects of chronic administration of Des Gly¹⁰ D Ala⁶ Pro NH et⁹ LHRH (LHRH-A) to female rats.
Endocrine Society, 1979, Abstract 440, p182.

134. MERRIAM G.R., BEITINS J.Z. and BODE H.H.

Father to son transmission of hypogonadism with anosmia.
Amer. J. Dis. Child., 1977, 131, 1216-1219.

135. MILLAR R.P., AEHNELT C. and ROSSIER G.

Higher molecular weight immunoreactive species of luteinizing hormone releasing hormone : possible precursors of the hormone.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 1977, 74, 720-731.

136. MILLER W.L., KNIGHT M.M., GRIMER H.J. and GORSKI J.

Estrogen regulation of follicle stimulating hormone in cell cultures of sheep pituitaries.
Endocrinology, 1977, 100, 1306-1316.

137. MIYAKE A., TANIZANA O., AONO T., YASUDA M. and KURACHI K.

Suppression of luteinizing hormone in castrated women by the administration of human chorionic gonadotropin.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1976, 43, 928-932.

138. MOLITCH M.E., EDMONDS M., HENDRICK J.C., FRANCHIMONT P. and ODELL W.D.

Specificity for short-loop feed back of luteinizing hormone in the rabbit.

Neuroendocrinology, 1979, 29, 49-53.

139. MONAHAN M., RIVIER I., BURGUS R., AMOSS M.S., BLACKWELL R., VALE N. et GUILLEMIN R.

Synthèse totale par phase solide d'un décapeptide qui stimule la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires.

CR. Acad. Sci., Paris, 1971, 273, 508-510.

140. MONAHAN M., AMOSS M.S., ANDERSON H.A. and VALE W.

Synthetic analogs of the hypothalamic luteinizing hormone releasing factor with increased agonist or antagonist properties.

Biochemistry, USA, 1973, 12, 4616-4620.

141. MORTIMER C.H., Mc NEILLY A.S., FISHER R.A., MURRAY M.A.F. and BESSER G.M.

Gonadotropin releasing hormone therapy in hypogonadal males with hypothalamic or pituitary dysfunction.

Brit. Med. J., 1974, 4, 617-621.

142. NAFTOLIN F., HARRIS G.W. and BOBRON M.

Effect of purified luteinizing hormone releasing factor on normal and hypogonadotrophic anosmic men.

Nature, 1971, 232, 496-497.

143. NAKANO R., TAKEKIDA H., KOTSUJI F., MIYAZAKI Y. and TOJO S.

Gonadotropin response to a new analogue of luteinizing hormone releasing factor / Des Gly -NH₂¹⁰ Pro-ethylamine 9/LRF in men.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1974, 39, 802-804.

144. NALLAR R., ANTUNES-RODRIGUES J. and Mc CANN S.M.

Effect of progesterone on the level of plasma luteinizing hormone in normal female rats.

Endocrinology, 1966, 79, 907-911.

145. NANKIN H.R., FIELD J.B. and TROEN P.

Clomiphene therapy in hypogonadotrophism with defective olfaction.
Ann. Int. Med., 1970, 73, 660-661.

146. NAOR Z., FAWCETT C.P. and Mc CANN S.M.

Differential effects of castration and testosterone replacement on basal and LHRH stimulated cAMP and cGMP accumulation and on gonadotropin release from the pituitary of the male rat.
Mol. Cell. Endocrinol., 1979, 14, 191-198.

147. NONAKOWSKI H. and LENZ W.

Genetic aspects of male hypogonadism.
Recent Prog. Horm. Res., 1961, 17, 53-95.

148. ODELL W.D., RAYFORD P.L. and ROSS G.T.

Simplified, partially automated method for radioimmunoassay of human thyroid stimulating, growth, luteinizing and follicle stimulating hormones.
J. Lab. Clin. Med., 1967, 10, 973-980.

149. PEDROZA-GARCIA E., VILCHEZ-MARTINEZ J.A., FISHBACK J., ARIMURA A. and SCHALLY A.V.

Binding capacity of luteinizing hormone releasing hormone and its analogues for pituitary receptor sites.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 1977, 79, 234-238.

150. PEDROZA-GARCIA E., VILCHEZ-MARTINEZ J.A., PIYACHATURAWAT P. and SCHALLY A.V.

Actions of stimulatory and inhibitory analogues of LH-RH on the content and binding of LHRH in the hypothalamus and pituitary.
The Endocrine Society, 1979, abstract 439.

151. PELLETIER G., CUSAN L., AUCLAIR C., KELLY P.A., DESY L. and LABRIE F.

Inhibition of spermatogenesis in rat by treatment with (D-Ala⁶ Des Gly NH₂¹⁰) LHRH ethylamide.
Endocrinology, 1978, 103, 641,643.

152. PICKERING A.J.M. and FINK G.

Do hypothalamic regulatory factors other than luteinizing hormone releasing factor exert a priming effect ?

J. Endocrinol., 1979, 81, 235-238.

153. PICKERING A.J.M. and FINK G.

Priming effect of luteinizing hormone releasing factor in vitro.

Role of protein synthesis, contractile elements, Ca^{2+} and cyclic AMP.

J. Endocrinol. 1979, 81, 223-234.

154. PIRAZZOLLI P., ZAPPULLA F., BERNARDI F., VILLA M.P., ALEDSDRONICZ D., SCANDOLA A., STANCARI P., CICOGNANI A. and CACCIARI E.

Luteinizing hormone releasing hormone nasal spray as therapy for undescended testicle.

Arch. Dis. Child., 1978, 52, 235-238.

155. PLAUCHU H.

Le test à l'hormone hypothalamique synthétique LHRH en pédiatrie.

Thèse, 1974, LYON.

156. POTASHNIK G, BEN-ADERETH N., LUNENFELD B. and ROFE C.

Assessment of pituitary response to nasal application of synthetic gonadotropin releasing hormone in men.

Fert. Steril., 1977, 28, 650-654.

157. REEVES J.J., TARNAVSKY G.K., BECKER S.R., COY D.H. and SCHALLY A.V.

Uptake of iodinated luteinizing hormone releasing hormone analogs in the pituitary.

Endocrinology, 1977, 101, 540-547.

158. REITER E.O., ROOT A.W. and DUCKETT G.E.

The response of pituitary gonadotropes to a constant infusion of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) in normal prepubertal and pubertal children and in children with abnormalities of sexual development.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1976, 43, 400-411.

159. REITER R.J.

"The pineal" Annual research reviews,
Eden Press Inc., 1978.

160. RIPPEL R.H. and JOHNSON E.S.

Regression of corpora lutea in the rabbit after injection of a gonadotropin releasing peptide.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1976 , 152, 29-32.

161. RIVIER C., RIVIER J. and VALE W.

Chronic effects of (D-Trp⁶-Pro⁹ NET) luteinizing hormone releasing factor on reproductive processes in the female rat.

Endocrinology, 1979, 103, 2299-2305.

162. RIVIER C., RIVIER J. and VALE W.

Chronic effects of (D-Trp⁶-Pro⁹ NET) luteinizing hormone releasing factor on reproductive processes in the male rat.

Endocrinology, 1979, 105, 1191-1200.

163. RIVIERE J.F., FRANCHIMONT P., BIZOLLON C.A., MALLEIN R. et CLAUSTRAT B.

Dosage radioimmunologique de l'aldostérone et de la testostérone plasmatique à l'aide d'anticorps fixés sur cellulose.

dans "XII^e colloque de médecine nucléaire de langue française",
Louvain, 1973, pp355-365.

164. ROMMLER A., BAUMGARTEN S., SCHNELLER E., SCHWARTZ U. and HAMMERSTEIN J.

Short-term regulation of LH and FSH secretion in cyclic women. II-
Initial augmentation and subsequent diminution of gonadotrophin secretion in response to six repeated LH-RH injections at short intervals.
Acta Endocrinol., 1978, 88, 633-642.

165. ROTH J.C., KELCH R.P., KAPLAN S.L. and GRUMBACH H.M.

FSH and LH response to luteinizing hormone releasing factor in prepubertal and pubertal children adult males and patients with hypogonadotropic and hypergonadotropic hypogonadism.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1972, 35, 926-930.

166. ROTSZSTEIN W.H., CHARLI J.L., PATTOU E., EPELBAUM J. and KORDON C.

In vitro, release of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) from medio basal hypothalamus : effects of calcium, potassium and dopamine. Endocrinology, 1976, 99, 1663-1666.

167. SAITO M., KUMASAKI T., YAOI Y., NISHI N., ARIMURA A., COY D.H. and SCHALLY A.V.

Stimulation of luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone by (D-Leu⁶ Des Gly¹⁰ NH₂) LH releasing hormone ethylamide after subcutaneous, intravaginal and intra rectal administration to women. Fert. Steril. 1977, 28, 240-245.

168. SAMLI M.H. and GESCHWIND I.I.

Some effects of the hypothalamic luteinizing hormone releasing factor on the biosynthesis and release of luteinizing. Endocrinology, 1967, 81, 835-848.

169. SANDOW J., RECHENBERG W.V. and JERZABER G.

Endocrine effects of chronic treatment with LH-RH analogue D-Ser (TBU)⁶ ethylamide. Acta Endocrinol., 1977, suppl. 84, abstract 30.

- 169a. SANDOW J., VON RECHENBERG W., JERZABER G. and STOLL W.

Pituitary gonadotropin inhibition by a highly active analog of luteinizing hormone releasing hormone. Fert. Steril., 1978, 30, 205-209.

170. SANSON W.K. and Mc CANN S.M.

Effects of lesions in the organum vasculosum lamina terminalis on the hypothalamic distribution of luteinizing hormone releasing hormone and gonadotropin secretion in the ovariectomized rat. Endocrinology, 1979, 105, 939-946.

171. SANTEN R.J.

Long term stimulation with clomiphene citrate in hypogonadal males.
Clin. Res., 1971, 19, 129-135.

172. SANTEN R.J., and PAULSEN C.A.

Hypogonadotropic eunuchoidism.I. Clinical study of the mode of inheritance.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1973, 36, 47-54.

173. SANTEN R.J.

Is aromatization of testosterone to estradiol required for inhibition of
luteinizing hormone secretion in men ?
J. Clin. Invest. 1975, 56, 1555-1563.

174. SCHALLY A.V., NAIR R.M.G., REDDING T.W. and ARIMURA A.

Isolation of the luteinizing hormone and follicle stimulating hormone
releasing hormone from porcine hypothalamus.
J. Biol. Chem., 1971, 246, 7230-7236.

175. SCHALLY A.V., COY D.H. and MEYERS C.A.

Hypothalamic regulatory hormones.
Ann. Rev. Biochem., 1978, 47, 89-128.

176. SCHROFFNER W.G. and FURTH E.D.

Hypogonadotropic hypogonadism with anosmia (Kallman's syndrome). Unres-
ponsiveness to clomiphene citrate.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1970, 31, 267-270.

176a. SCORER G.

The descent of the testis.
Arch. Dis. Child., 1964, 39, 605-609.

Auxologie "méthode et séquences".

Thérapiex éd. Paris, 1979, ppl-205.

178. SETCHELL B.P., DAVIES R.V. and MAIN S.J.

"Inhibin" in "The Testis" Vol IV, Johnson A.D. and Gomes W.R.eds, Acad. Press, New York, 1977, pp189-238.

179. SHERINS R.J. and LORIAUX D.L.

Studies on the role of sex steroids in the feed back control of FSH concentrations in men.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1973, 36, 886-893.

180. SMITH E.R. and DAVIDSON J.M.

Differential responses to hypothalamic testosterone in relation to male puberty.

Am. J. Physiol., 1967, 212, 1376-1385.

181. SMITH R., DONALD R.A., ESPINER E.A. and STRONACH S.

The effects of prolonged administration of D-Ser (TBU)⁶ LHRH EA¹⁰ (HOE 766) in subjects with hypogonadotrophic hypogonadism.

Clin. Endocrinol., 1979, 11, 553-559.

182. SMITH R., DONALD R.A., ESPINER E.A., STRONACH S.G. and EDWARDS I.A.

Normal adults and subjects with hypogonadotrophic hypogonadism respond differently to D-Ser (TBU)⁶ LHRH EA¹⁰.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1979, 48, 167-170.

183. SNYDER P.J., RUDENSTEIN R.S., GARDNER D.F. and ROTHMAN J.G.

Repetitive infusion of gonadotropin releasing hormone distinguishes hypothalamic from pituitary hypogonadism.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1979, 48, 864-868.

184. SNOEP M.C., DE LANGE W.E., SLUITER W.J. and DOORENBOS H.

Differential response of serum LH in hypogonadotropic hypogonadism and delayed puberty to LHRH stimulation before and after clomiphene citrate administration.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1977, 44, 603-606.

185. SPARKES R.S., SIMPSON R.W. and PAULSEN A.C.

Familial hypogonadotropic hypogonadism with anosmia.
Arch. Intern. Med., 1968, 121, 534-538.

186. SPITZ I.M., ALMALIACH U., ROSEN E., POLISHUK W. and RABINONITZ D.

Dissociation of prolactin responsiveness to TRH and chlorpromazine
in women with isolated gonadotropin deficiency.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1977, 45, 1173-1178.

187. SUNDBERG D.K., FANCETT C.P. and Mc CANN S.M.

The involvement of cyclic 3'-5' AMP in the release of hormones from
the anterior pituitary in vitro.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1976, 151, 149-154.

188. SWIFT A.D. and CRIGHTON D.B.

Relative activity plasma elimination and hypothalamic and pituitary
degradation of synthetic luteinizing hormone releasing hormone and
certain of its analogues.
J. Endocrinol., 1978, 77, 35 P.

189. TANG L.K.

Sex difference in LH response to LHRH and dbcAMP and effect of
testosterone.
Am. J. Physiol. 1978, 235, E 291-294.

190. TCHOLADIAN R., DE LA CRUZ A., CHOWDHURY M., STEINBERGER A., COY D.H. and
SCHALLY A.V.

Unusual anti reproductive properties of the analog LHRH ethylamide
in male rats.
Fert. Steril. 1978, 30, 600-603.

191. TELL G.P., HAOUR F. and SAEZ J.M.

Hormonal regulation of membrane receptors and cell responsiveness :
A review.
Metabolism, 1978, 27, 1566-1592.

192. THARANDT L., SCHULTE H., BENKER G., HACKENBERG K. and REINWEIN D.

Treatment of isolated gonadotropin deficiency in men with synthetic LHRH and a more potent analogue of LHRH.

Neuroendocrinology, 1977, 24, 195-207.

193. TOIVOLA P.T.K., BRIDSON W.E. and ROBINSON J.A.

Effect of luteinizing hormone releasing hormone on the secretion of luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and testosterone in adult male rhesus monkeys.

Endocrinology, 1978, 102, 1815-1821.

194. TOURNIAIRE J.

Dosage radio-immunologique de l'hormone luteinisante humaine. I-Technique. Lyon Med. 1972, 227, 1223-1227.

195. TOURNIAIRE J., FEVRE M., MAZENOD B. and PONSIN G.

Effects of clomiphene citrate and synthetic LHRH on serum luteinizing hormone (LH) in men with idiopathic hemochromatosis.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1974, 38, 1122-1124.

196. TOURNIAIRE J., FEVRE M., et DARSY P.

Classification des insuffisances gonadotropes dans "La Fonction Gonadotrope". Masson et Cie éd., Paris, 1975, pp157-176.

197. TURGEON J.L. and BARRACLOUGH C.A.

The existence of a possible short-loop negative feed-back action of LH in proestrous rats.

Endocrinology, 1976, 98, 639-644.

198. TURNER D., TURNER E.A., APARICIO N.J., SCHWARZSTEIN L., COY D.H. and SCHALLY A.V.

Response of luteinizing hormone and follicle stimulating hormone to different doses of D-Leucine 6 LHRH ethylamide in oligospermic patients.

Fert. Steril., 1976, 27, 549-555.

199. TURKSOY R.N.

Dissociation of prolactin responsiveness to thyrotropin releasing hormone and chlorpromazine in a female with Kallmann's syndrome.
Fert. Steril., 1979, 32, 228-229.

200. TURPIN G.

Etudes clinique et biologique des hypogonadismes hypogonadotrophiques purs, masculins congénitaux.
Rev. Franç. Endocrinol. Clin., 1978, 19, 204-230.

201. VALCKE J.C., MAHOUDEAU J.A., THIEBLOT Ph., PIQUE L., LUTON J.P., FRANCHIMONT P., MOREAU L. et BRICAIRE H.

Critères d'interprétation du test utilisant l'hormone de libération de la lutéostimuline (LH-RH).
Ann. Endocrinol. Paris, 1974, 35, 423-443.

202. VALE W., GRANT G., AMOSS M., BLACKWELL R. and GUILLEMIN R.

Stimulation of FSH and LH release in vitro by natural and synthetic LH and FSH releasing hormone.
Endocrinology, 1972, 90, 1561-1568.

203. VALE W., GRANT G., RIVIER J., MONAHAN M., AMOSS M., BLACKWELL R., BURGUS R. and GUILLEMIN R.

Synthetic polypeptide antagonists of the hypothalamic luteinizing hormone releasing factor.
Science. 1972, 176, 933-934.

204. VALE W., RIVIER J. and BROWN M.

Regulatory peptides of the hypothalamus.
Ann. Rev. Physiol., 1977, 39, 473-527.

205. VAN LOON G.R. and BROWN G.M.

Secondary drug failure occurring during chronic treatment with LHRH : appearances of an antibody.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1975, 41, 640-643.

206. VIERHAPPER H., WALDHAUSL G. and TORRES J.
Release of LH and FSH after I.V. administration of a new LHRH analogue in healthy males.
Acta Endocrinol., 1977, suppl. 208, Abstract 34.
- 206a. VIGERSKY R.A., EASLEY R.B. and LORIAUX D.L.
Effect of fluoxymesterone on the pituitary gonadal axis : the role of testosterone estradiol binding globulin.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1976, 43, 1-9.
207. VILCHEZ-MARTINEZ J.A., COY D.H., ARIMURA A., COY E.J., HIROTSU Y. and SCHALLY A.V.
System and biological properties of (Leu⁶) LHRH and (D-Leu⁶ Des Gly NH₂¹⁰) LHRH ethylamide.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 1974, 59, 1226-1232.
208. VILCHEZ-MARTINEZ J.A., SCHALLY A.V., COY D.H., COY E.J., MILLER C.M. and ARIMURA A.
An in vivo assay for anti-LHRH and anti FSH-RH activity of inhibitory analogues of LHRH.
Endocrinology, 1975, 96, 1130, 1134.
209. WASS J.A.H., BESSER G.M., GOMEZ-PAN A., SCANLON M.F., HALL R., KASTIN A.J., COY D.H. and SCHALLY A.V.
Comparison of long-acting analogues of luteinizing hormone releasing hormone in man.
Clin. Endocrinol., 1979, 10, 419-430.
210. WEITZMAN E.D., BOYER R.M., RAPEN S., HELLMAN L.
The relationship of sleep and sleep states to neuroendocrine secretion and biological rhythms in man.
Recent Prog. Horm. Res., 1975, 31, 399-446.
211. WIEGELMANN W., SOLBACH H.G., KLEY H.K., NIESCHLAG E., RUDORFF K.H. and DRUSKEMPER H.
Effect of a new LH-RH analogue (D-Ser (TBU)⁶ EA¹⁰ LH-RH on gonadotrophin and gonadal steroid secretion in men.
Hormone Res., 1976, 7, 1-10.

212. WIEGELMANN W., SOLBACH H.G., KLEY H.K., NIESCHLAG E. and KRUSKEMPER H.L.

A new LHRH analogue : D-Ser (TBU)⁶ LHRH 1-9 EA¹⁰ effects on gonadotrophin and gonadal steroid secretion in men after intravenous and intranasal application.

Acta. Endocrinol, 1977, suppl 84, abstract 34.

213. WIEGELMANN W., SOLBACH H.G., KLEY H.K. and KRUSKEMPER H.L.

LH and FSH response to long term application of LHRH analogue in normal males.

Hormone Metab. Res., 1977, 9, 521-522.

214. WINTERS S.J., MECKLENBURG R.S. and SCHERINS R.J.

Hypothalamic fonction in men with hypogonadotrophic hypogonadism.

Clin. Endocrinol, 1978, 8, 417-426.

215. WUTTKE W., BJORKLUND A., BAUMGARTEN H.G., LACHEMMAYER L., FENSKE M. and KLEMM H.P.

De - and regeneration of brain serotonin neurons following 5-7 dihydroxytryptamine treatment : effects on serum LH, FSH and prolactine levels in male rats.

Brain Res., 1977, 134, 317-322.

216. YEN S.S.C., TSAI C.C., VANDENBERG G. and REBAR R.

Gonadotropin dynamics in patients with gonadal dysgenesis : a model for the study of gonadotropin regulation.

J. Clin. Endocrinol. metab., 1972, 35, 897-904.

217. YOSHIMOTO Y., MORIDERA K. and IMURA H.

Restoration of normal pituitary gonadotropin reserve by administration of luteinizing hormone releasing hormone in patients with hypogonadotropic hypogonadism.

N. Engl. J. Med., 1975, 292, 242-245.

218. ZARATE A., KASTIN A.J., SORIA J., CANALES E.S. and SHALLY A.V.

Effects of synthetic luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH)
in two brothers with hypogonadotropic hypogonadism and anosmia.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1973, 36, 612-614.

- TABLE DES MATIERES -

INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I : <i>Physiologie de LHRH</i>	3
I - <i>Structure</i>	4
II - <i>Lieu de synthèse, sécrétion</i>	5
III - <i>Dosage</i>	5
IV - <i>Devenir</i>	7
V - <i>Regulation de la sécrétion de LHRH</i>	7
A - Les neuromédiateurs.	
B - L'épiphyse.	
C - Le système limbique.	
D - Le système nerveux central	
E - Les opiaciés endrogènes.	
VI- <i>Rôle des stéroïdes sexuels sur LHRH</i>	11
A - Rôle des oestrogènes.	
B - Rôle de la progestérone	
C - Rôle des androgènes	
D - Rôle de l'inhibine.	
VII - <i>Rôle de LH et de FSH : existence d'un feed back court</i>	15
VIII - <i>Rôle de LHRH sur l'hypophyse</i>	16
A - LHRH commande la sécrétion de LH et de FSH de façon spécifique.	
B - Lors d'un test au LHRH chez l'homme adulte.	
C - Le "Priming" effect.	
D - LHRH est-elle la seule neurohormone capable de libérer LH et FSH ?	
E - Rôle de LHRH sur le caractère pulsatif de LH et de FSH.	

<i>IX - Mécanisme d'action de LHRH.....</i>	17
A - Généralités.	
B - Le second messenger.	
C - Rôle du LHRH sur la synthèse de LH et de FSH.	

<i>CHAPITRE II : LES ANALOGUES DE LHRH.....</i>	21
---	----

I - Les Analogues.....	23
A - Premières modifications.	
B - Modification en 10.	
C - Modification en 6.	
D - Modification en 7.	
E - Modification en 6 et 10.	
F - Par quel mécanisme un analogue a-t-il une activité plus puissante et plus prolongée ?	
II - Les Antagonistes.....	27
A - Les différents antagonistes.	
B - Activité biologique.	
III - Action aigue des analogues chez l'homme.....	29
A - Le D-Ser (TBU) ⁶ des gly NH ₂ ¹⁰ LHRH éthylamide	
B - Effet d'une injection aigue de HOE 766 chez l'homme.	
C - Comparaison avec les autres analogues.	

CHAPITRE III : LES HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPHIQUES MASCULINS

<i>PURS, D'ORIGINE SUPRA HYPOPHYSAIRE.....</i>	34
I - Cette définition permet d'éliminer.....	35
II - NOSOLOGIE.....	36
III - CLINIQUE.....	37
IV - PROFIL BIOLOGIQUE.....	37
A - Dosages hormonaux de base.	
B - Le test au citrate de clomiphène.	
C - Le test classique au LHRH.	
D - Le test au LHRH après une stimulation répétitive au LHRH.	
E - Réactivité testiculaire.	
F - Diagnostic entre hypogonadisme hypogonado- trophique d'origine supra hypophysaire et retard pubertaire simple.	

V - <i>Etiologie</i>	46
VI - <i>Pathogénie</i>	47
VII - <i>Physiopathologie</i>	49
VIII - <i>Le traitement des hypogonadismes hypogonadotropiques</i>	50
A - Les Monoamines.	
B - L'androgénothérapie.	
C - Les gonadotrophines chorioniques.	
D - Le traitement par LHRH.	
CHAPITRE IV. <i>Méthodes</i>	57
I - <i>Présentation du travail</i>	58
II - <i>Etude clinique de huit hypogonadismes hypogonadotropiques</i>	58
III - <i>Protocole du traitement par l'analogue de LHRH</i> ...	62
CHAPITRE V. <i>Observations personnelles</i>	66
CHAPITRE VI. <i>Résultats et discussions</i>	110
I - <i>Etude clinique</i>	111
A - Aspects cliniques et étiologiques.	
B - Etude biologique.	
II - <i>Tests aigus avec HOE 766 chez des témoins</i>	120
III - <i>Traitement par le LHRH RETARD : HOE 766</i>	122
A - Protocole.	
B - Résultats.	
IV - <i>Discussion sur l'effet paradoxal de l'analogue de LHRH : HOE 766</i>	130
A - Données de la littérature.....	131
1°) Chez l'animal.	
2°) Chez l'homme.	

B - HYPOTHESES.....	140
1°) Généralités.	
2°) Mécanisme intime de cet effet paradoxal.	
a) Formation d'anticorps anti LHRH retard	
b) Anomalie gonadique.	
- désensitivation testiculaire.	
- rôle des stéroïdes sexuels.	
c) Le mécanisme est hypophysaire.	
- preuves.	
- mécanisme intime.	
. feed-back court.	
. mort des cellules gonadotropes.	
. épuisement.	
. désensitivation.	
C - CONCLUSION.....	149
BIBLIOGRAPHIE.....	151

